

心肌病诊断与治疗建议

中华医学会心血管病学会 中华心血管病杂志编辑委员会 中国心肌病诊断与治疗建议工作组

1995 年世界卫生组织(WHO)/国际心脏病学会联合会(ISFC)将心肌病定义为伴心功能不全的心肌疾病,分为原发性和继发性二类^[1]。原发性心肌病包括扩张型心肌病(DCM)、肥厚型心肌病(HCM)、致心律失常性右室心肌病(ARVC)、限制型心肌病(RCM)和未定型心肌病。十年来,该定义和分类被临床和病理医生广泛接受和应用。1999 年 11 月中华心血管病杂志发表心肌炎和心肌病会议讨论纪要建议我国临床医师采用上述标准^[2]。

由于心脏超声等影像技术的进步,分子生物学、分子遗传学理论和知识的应用,多中心、大规模临床“循证医学”证据的获得,近年来科学家和临床学家们对心肌病的发病、命名、诊断、治疗及预后发表了许多新的见解。5 年内可查阅心肌病有关的文献总量超过 14 000 篇,中、英文文献 13 279 篇,其中中文 237 篇。DCM 和 HCM 的患病率分别达到 36.5 和 200/10 万人群,心肌病呈发病上升、年死亡率降低的趋势^[3-5]。影像发现提供诊断和分类依据,基因诊断和基因筛选近年已成为心肌病研究的新领域。临床治疗有多种选择,包括药物、介入、外科手术和心脏移植等方法,心肌病已成为可知原因、能够诊断和治疗的常见病。

心肌病基因和基因后修饰资料的累积和发现,心肌肌球蛋白基因突变导致 HCM 发病超过 50%,也有报道达到 85%,因此 HCM 被定义和分类为遗传性心脏疾病^[6-9]。青少年和运动员猝死与基因突变相关,已列入心肌病的范畴,欧美已形成“标准”和“指南”性文件^[10]。因此,仍然沿用 WHO/ISFC 心肌病标准已不能涵盖和反映心肌病临床现实的需要,北美、欧洲已发布了多个相关指南、专家共识或声明,起草专家们详细地阐述了 HCM、DCM 和 ARVC 多个方面的进展,评估了基因筛选、基因诊断的现状和重要性,置入性心脏除颤起搏器(ICD)可防治恶性心律失常导致的猝死,药物难治性 HCM 的化学消融和外科干预,心脏再同步化治疗(CRT)^[11-14]。心肌病的基础理论和临床实践已超越了 WHO/ISFC 的文件范围。2003 年底 AHA/ESC,2006 年 AHA 的两个文件对心肌病的分类、发病、临床有更多描述,包括名称、规范治疗适应证、强调基因在发病及早期病例筛查中的作用^[3,15]。其中“当代心肌病定义和分类”(Contemporary Definitions and Classification of the Cardiomyopathies)强调以基因和遗传为基础,将心肌病分类为遗传性、混合性和继发性三大类,完全革新了 WHO/ISFC 的分类方法。

我国近年有关心肌病的基础与临床研究发展很快,20

世纪 80 年代末 90 年代初,南京地区两组心肌病调查显示 HCM 和 DCM 的年发病率分别为 1.3^[16]和 1.5/10 万人群^[16,17]。近年北京报道大规模、多中心以超声检查为依据的 8080 例流行病学资料显示 HCM 患病率为 180/10 万人群,为全球范围 HCM 发病提供了重要发病证据^[17]。国内报道汉族人群基因突变与临床 DCM 和 HCM 发病相关已超过 6 家单位,心肌肌钙蛋白(cTnI) R145W 突变致 HCM 基因已经克隆,并制备出含突变基因位点的 HCM 小鼠模型,并进行了突变蛋白质等功能改变的研究。ICD 防治 HCM 猝死,化学消融、外科手术治疗高危 HCM,心脏减容、心脏辅助装置及心脏移植治疗终末阶段心肌病等进展很快,几乎与国际同步。但大规模、多中心、前瞻性的临床试验,基因和蛋白质水平的发病学研究等方面有待加强和发展。

在中华医学会心血管病学会、中华心血管病杂志编辑委员会领导下,全国从事心肌炎、心肌病诊疗和研究的部分专家组成了中国心肌病诊断与治疗建议工作组。本建议起草遵循以下原则:吸收和借鉴欧美和国外新的观念、治疗方法,大规模临床试验证据,并充分反映和应用我国循证研究的发现与结论;建议从临床实用出发,注意到国外分类动向和致病基因研究的现状,将原发性心肌病分类和命名为扩张型心肌病(DCM)、肥厚型心肌病(HCM)、致心律失常性右室心肌病(ARVC)、限制型心肌病(RCM)和未定型心肌病五类。病毒性心肌炎演变为扩张型心肌病属继发性,左室心肌致密化不全纳入未定型心肌病。有心电紊乱和重构尚无明显心脏结构和形态改变,如遗传背景明显的 WPW 综合征、长、短 QT 综合征、Brugada 综合征等离子通道病暂不列入原发性心肌病分类。本建议只涉及 DCM、HCM 和 ARVC 的诊断和治疗等方面。

扩张型心肌病

扩张型心肌病(dilated cardiomyopathy, DCM)是一类既有遗传又有非遗传原因造成的复合型心肌病,以左室、右室或双心腔扩大和收缩功能障碍等为特征,通常经二维超声心动图诊断。DCM 导致左室收缩功能降低,进行性心力衰竭、室性和室上性心律失常、传导系统异常、血栓栓塞和猝死。DCM 是心脏疾病的常见类型,是心力衰竭的第三位原因。

自从 1999 年中华医学会心血管病学会、中华心血管病杂志编辑委员会推荐 1995 年 WHO 心肌病诊断^[1]作为我国参照执行标准后,有关原发性心肌病的临床诊断、治疗、基因探索等方面的资料逐渐增多,2006 年 AHA 发布心肌病当代定义和分类^[3]。根据近十余年有关 DCM 临床研究和基础

研究的资料,结合中国国情,特制定本建议为临床医师进行 DCM 的临床医疗和基础研究提供参考。

一、病因和分类

1. 特发性 DCM:原因不明,需要排除全身疾病和有原发疾病的 DCM,有文献报道约占 DCM 的 50%。

2. 家族遗传性 DCM:DCM 中有 30%~50% 有基因突变和家族遗传背景,部分原因不明,与下列因素有关(1)除家族史外,尚无临床或组织病理学标准来对家族性和非家族性的患者进行鉴别,一些被认为是散发的病例实际上是基因突变所致,能遗传给后代。(2)由于疾病表型,与年龄相关的外显率,或没有进行认真全面的家族史调查易导致一些家族性病例被误诊为散发病例。(3)DCM 在遗传上的高度异质性,即同一家族的不同基因突变可导致相同的临床表型,同一家族的相同基因突变也可能导致不同的临床表型,除了患者的生活方式和环境因素可导致该病的表型变异外,修饰基因可能也起了重要的作用。

3. 继发性 DCM:由其他疾病、免疫或环境等因素引起,参考 Weigner 和 Morgan 分析 DCM 并且列举了众多的原因,结合国人资料,常见以下类型(1)缺血性心肌病:冠状动脉粥样硬化是最主要的原因,有些专家们认为不应使用“缺血性心肌病”这一术语,心肌病的分类也不包括这一名称。(2)感染/免疫性 DCM:病毒性心肌炎最终转化为 DCM,既有临床诊断也有动物模型的证据,最常见的病原有柯萨奇病毒、流感病毒、腺病毒、巨细胞病毒、人类免疫缺陷病毒等,以及细菌、真菌、立克次体和寄生虫(例如 Chagas 病由克氏锥虫感染引起)等,也有报道可引起 DCM,在克山病患者心肌中检测出肠病毒。(3)中毒性 DCM:包括了长时间暴露于有毒环境,如酒精性、化疗药物、放射性、微量元素缺乏致心肌病等。(4)围产期心肌病:发生于妊娠最后 1 个月或产后 5 个月内,发生心脏扩大和心力衰竭,原因不明。(5)部分遗传性疾病伴发 DCM:见于多种神经肌肉疾病,如 Duchenne 肌肉萎缩症、Backer 征等均可累及心脏,出现 DCM 临床表现。(6)自身免疫性心肌病:如系统性红斑狼疮、胶原血管病等。(7)代谢内分泌性和营养性疾病:如嗜铬细胞瘤、甲状腺疾病、肉毒碱代谢紊乱、硒缺乏、淀粉样变性、糖原累积症等。

二、自然病程与流行病学资料

DCM 常发生心力衰竭和心律失常,猝死率高,5 年病死率为 15%~50%^[18],给社会和家庭带来严重负担。美国对晚期 DCM 进行流行病学调查发现 DCM 患病率为 36.5/10 万。北京阜外心血管病医院采用超声心动图的方法调查全国 9 个地区 8080 例患者,发现我国 DCM 患病率约为 19/10 万^[19]。

三、发病机制

DCM 大多数是散发疾病。近十余年研究证实,DCM 的发生与持续性病毒感染和自身免疫反应有关,以病毒感染,尤其是柯萨奇 B 病毒引发病毒性心肌炎最终转化为 DCM 关系最为密切,认为病毒持续感染对心肌组织的持续损害、诱导免疫介导心肌损害可能是重要致病原因与发病机理,抗心肌抗体如抗 ANT 抗体、抗 β_1 受体抗体、抗肌球蛋白重链

(MHC)抗体和抗胆碱- α_2 (M2)受体抗体等被公认为是免疫学标志物^[20]。仍然有一些 DCM 患者病因和发病机理不明。

DCM 常呈现家族性发病趋势。不同的基因产生突变和同一基因的不同突变都可以引起 DCM 并伴随不同的临床表型,发病可能与环境因素和病毒感染等因素有关。到目前为止,在 DCM 的家系中采用候选基因筛查和连锁分析策略已定位了 26 个染色体位点与该病相关,并从中成功找出 22 个致病基因^[21]。研究表明,不伴有传导障碍和(或)骨骼肌病变的致病基因通常定位于 1q32(肌钙蛋白 T)、2q31(肌联蛋白)、2q35(结蛋白)、4q12(β -肌糖蛋白)、5q33(δ -肌糖蛋白)、9q13-22、10q21-23、14q11(β -肌球蛋白重链)、15q2(α -原肌球蛋白)、15q14(肌动蛋白);而伴传导障碍的绝大多数与定位于 1q21 的核纤层蛋白基因(lamin A/C),伴骨骼肌病变的通常是 X 染色体连锁的遗传方式,由定位于 X 染色体的 Xp21 的肌营养不良蛋白基因(dystrophin)及 Xq28 的 tafazzin 基因缺陷所致。DCM 的心腔扩大,以左室扩大为主,心肌细胞减少、间质增生、心内膜增厚及纤维化,常有附壁血栓形成。心肌纤维化使心肌收缩力减弱,左心室射血分数(LVEF)降低,收缩期末容积增大,舒张期末压增高,静脉系统淤血,晚期出现继发性肺动脉高压。心肌纤维化病变累及传导系统,常合并各种类型心律失常。

四、临床诊断

DCM 的诊断标准(1)临床常用左心室舒张期末内径(LVEDd) >5.0 cm(女性)和 >5.5 cm(男性)。(2)LVEF $<45\%$ 和(或)左心室缩短速率(FS) $<25\%$ 。(3)更为科学的是 LVEDd >2.7 cm/m²,体表面积(m²) $=0.0061 \times$ 身高(cm) $+0.0128 \times$ 体重(kg) -0.1529 ,更为保守的评价 LVEDd 大于年龄和体表面积预测值的 117%,即预测值的 2 倍 SD $+5\%$ ^[22]。临床上主要以超声心动图作为诊断依据,X 线胸片、心脏同位素、心脏计算机断层扫描有助于诊断,磁共振检查对于一些心脏局限性肥厚的患者,具有确诊意义。在进行 DCM 诊断时需要排除引起心肌损害的其他疾病,如高血压、冠心病、心脏瓣膜病、先天性心脏病、酒精性心肌病、心动过速性心肌病、心包疾病、系统性疾病、肺心病和神经肌肉性疾病等。

1. 特发性 DCM 的诊断:符合 DCM 的诊断标准,排除任何引起心肌损害的其他疾病。结合目前国内多数基层医院现有设备和条件,暂保留特发性 DCM 的临床诊断,有条件的单位应尽可能进行病因诊断。

2. 家族遗传性 DCM 的诊断:符合 DCM 的诊断标准,家族性发病是依据在一个家系中包括先证者在内有两个或两个以上 DCM 患者,或在 DCM 患者的一级亲属中有不明原因的 35 岁以下猝死者。仔细询问家族史对于 DCM 的诊断极为重要,家族遗传性 DCM 的临床和分子遗传学研究方案见图 1。

3. 继发性 DCM 的诊断:继发性心肌病特指心肌病变是由其他疾病、免疫或环境因素等引起心脏扩大的病变,心脏受累的程度和频度变化很大。本建议仅列举临床常见的继

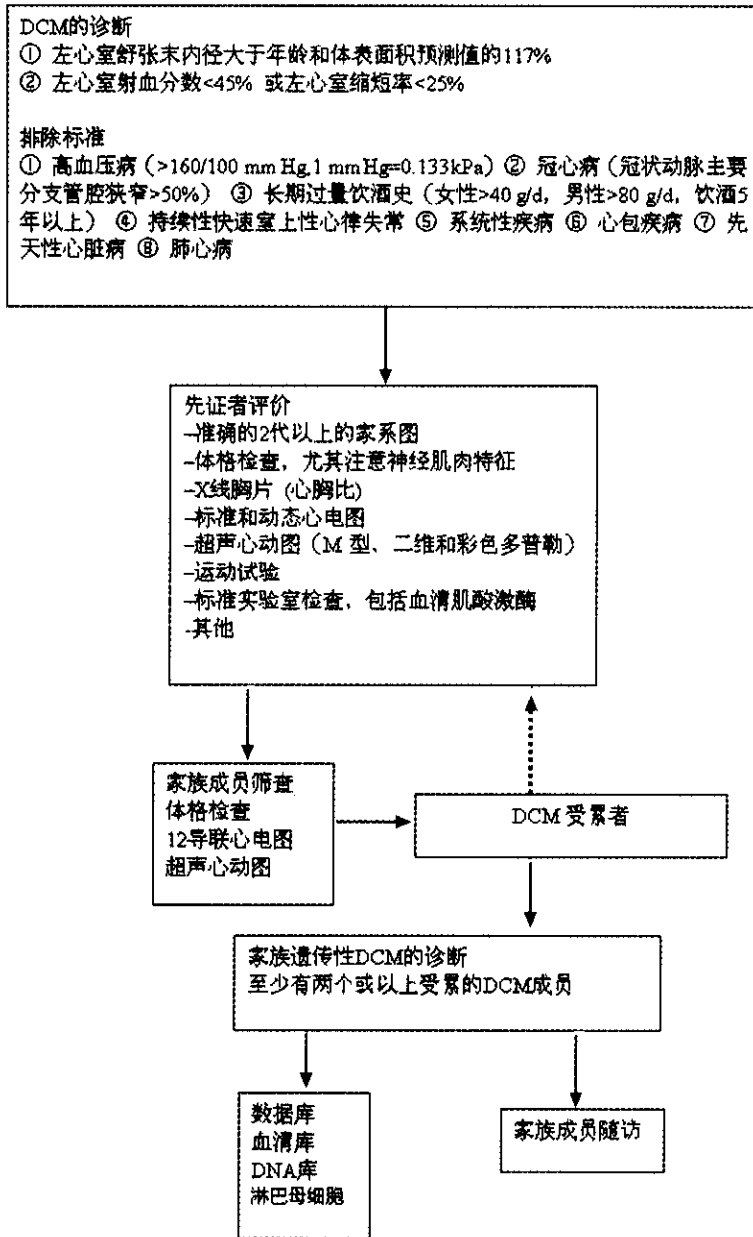


图 1 家族遗传性 DCM 的临床和分子遗传学研究方案

发性 DCM。(1)感染/免疫性 DCM:由多种病原体感染,如病毒、细菌、立克次体、真菌、寄生虫等引起心肌炎而转变为 DCM 已有了充分的依据:有成功的动物模型、患者心肌活检证实存在炎症浸润、检测到病毒 RNA 的持续表达、随访到心肌炎自然进展到心肌病阶段等。诊断依据:①符合 DCM 的诊断标准;②有心肌炎病史或心肌活检证实存在炎症浸润、检测到病毒 RNA 的持续表达、血清免疫标志物抗心肌抗体等。(2)酒精性心肌病诊断标准:①符合 DCM 的诊断标准;②长期过量饮酒(WHO 标准:女性 > 40 g/d, 男性 > 80 g/d, 饮酒 5 年以上);③既往无其他心脏病病史;④早期发现戒酒 6 个月后 DCM 临床状态得到缓解。饮酒是导致心功能损害的独立原因,建议戒酒 6 个月后再作临床状态评价。(3)围产期心肌病诊断标准:①符合扩张型心肌病的诊断标准;

②妊娠最后 1 个月或产后 5 个月内发病。(4)心动过速性 DCM 的诊断:①符合 DCM 的诊断标准;②慢性心动过速发作时间超过每天总时间的 12%~15% 以上,包括窦房折返性心动过速、房性心动过速、持续性交界性心动过速、心房扑动、心房颤动和持续性室性心动过速等;③心室率多在 160 次/min 以上,少数可能只有 110~120 次/min,与个体差异有关。

部分患者因心力衰竭就诊,超声心动图检查心脏扩大、心室腔内存在粗大突起肌小梁和深陷隐窝,将其诊断为心肌致密化不全(遗传性心肌病),由于这些患者临床表现与 DCM 相似,应当重视 DCM 致密化不全病因的识别。

五、治疗

治疗目标:阻止基础病因介导的心肌损害,有效的控制心力衰竭和心律失常,预防猝死和栓塞,提高 DCM 患者的生活质量和生存率。

1. 病因治疗:对于不明原因的 DCM 要积极寻找病因,排除任何引起心肌疾病的可能病因并给予积极的治疗,如控制感染、严格限酒或戒酒、改变不良的生活方式等。有些 DCM 类型病因和发病机理基本明了,也具有循证医学的证据,本建议将其病因治疗方法放在探索性治疗中。

2. 药物治疗:心力衰竭的治疗:2005 年美国慢性心力衰竭诊断与治疗指南将心力衰竭分为 4 个阶段^[23]。DCM 初次诊断时患者的心功能状态各异,近年来由于 DCM 得到早期诊断和治疗,使患者的预后有了明显改善。因此,有必要针对 DCM 心力衰竭各个阶段进行治疗,国内多中心资料将 DCM 分为 3 期。

在早期阶段,仅仅是心脏结构的改变,超声心动图显示心脏扩大、收缩功能损害但无心力衰竭的临床表现。此阶段应积极地进行早期药物干预治疗,包括 β 受体阻滞剂、血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI),可减少心肌损伤和延缓病态发展。在 DCM 早期针对病因和发病机理的治疗更为重要。

在中期阶段,超声心动图显示心脏扩大、LVEF 降低并有心力衰竭的临床表现。此阶段应按中华医学会心血管病学分会慢性收缩性心力衰竭治疗建议^[24]进行治疗。(1)液体潴留的患者应限制盐的摄入和合理使用利尿剂,利尿剂通常从小剂量开始,如呋塞米每日 20 mg 或氢氯噻嗪每日 25 mg,并逐渐增加剂量直至尿量增加,体重每日减轻 0.5~1.0 kg。(2)所有无禁忌证者应积极使用 ACEI,不能耐受者使用血管紧张素受体拮抗剂(ARB);ACEI 治疗前应注意利尿剂已维

持在最合适的剂量,从很小剂量开始,逐渐递增,直至达到目标剂量(表 1)。滴定剂量和过程需个体化。(3)所有病情稳定、LVEF < 40% 的患者应使用 β 受体阻滞剂:目前有证据用于心力衰竭的 β 受体阻滞剂是卡维地洛、美托洛尔和比索洛尔,应在 ACEI 和利尿剂的基础上加用 β 受体阻滞剂(无液体潴留、体重恒定),需从小剂量开始,患者能耐受则每 2~4 周将剂量加倍,以达到静息心率不小于 55 次/min 为目标剂量或最大耐受量(表 2)。(4)在有中、重度心力衰竭表现又无肾功能严重受损的患者可使用螺内酯 20 mg/d、地高辛 0.125 mg/d。(5)有心律失常导致原发性猝死发生风险的患者可针对性选择抗心律失常药物治疗(如胺碘酮等)。

表 1 常用 ACEI 的参考剂量

药物	起始剂量	目标剂量
卡托普利	6.25 mg, 3 次/d	25~50 mg, 3 次/d
依那普利	2.5 mg, 1 次/d	10 mg, 2 次/d
培哚普利	2 mg, 1 次/d	4 mg, 1 次/d
雷米普利	1.25~2.50 mg, 1 次/d	2.5~5.0 mg, 2 次/d
苯那普利	2.5 mg, 1 次/d	5~10 mg, 2 次/d
福辛普利	10 mg, 1 次/d	20~40 mg, 1 次/d
西拉普利	0.5 mg, 1 次/d	1.0~2.5 mg, 1 次/d
赖诺普利	2.5 mg, 1 次/d	5~20 mg, 1 次/d

表 2 常用 β 受体阻滞剂的参考剂量

药物	起始剂量	目标剂量
美托洛尔缓释片	12.5~25.0 mg, 1 次/d	200 mg, 1 次/d
比索洛尔	1.25 mg, 1 次/d	10 mg, 1 次/d
卡维地洛	3.125 mg, 2 次/d	25 mg, 2 次/d

在晚期阶段,超声心动图显示心脏扩大、LVEF 明显降低并有顽固性终末期心力衰竭的临床表现。此阶段在上述利尿剂、ACEI/ARB、地高辛等药物治疗基础上,可考虑短期应用 cAMP 阳性肌力药物 3~5 天,推荐剂量为多巴酚丁胺 2~5 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$,磷酸二酯酶抑制剂米力农 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 负荷量,继以 0.375~0.750 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 。药物不能改善症状者建议考虑心脏移植等非药物治疗方案。

栓塞的预防:DCM 患者的心房心室,扩大心腔内形成附壁血栓很常见,栓塞是本病的常见合并症,对于有心房颤动或深静脉血栓形成等发生栓塞性疾病风险且没有禁忌证的患者口服阿司匹林 75~100 mg/d,预防附壁血栓形成。对于已经有附壁血栓形成和发生血栓栓塞的患者必须长期抗凝治疗,口服华法林,调节剂量使国际化标准比值(INR)保持在 2.0~2.5 之间。

改善心肌代谢:家族性 DCM 由于存在与代谢相关酶缺陷,改善心肌代谢紊乱可应用能量代谢药。辅酶 Q_{10} 参与氧化磷酸化及能量的生成过程,并有抗氧化自由基及膜稳定作用,用法为辅酶 Q_{10} 片 10 mg,每日 3 次。曲美他嗪通过抑制游离脂肪酸 β 氧化,促进葡萄糖氧化,利用有限的氧,产生更

多 ATP,优化缺血心肌能量代谢作用,有助于心肌功能的改善^[25],可以试用于缺血性心肌病,曲美他嗪 20 mg 口服,每日 3 次。

3. 非药物治疗:猝死的预防:室性心律失常和猝死是 DCM 常见症状,预防猝死主要是控制诱发室性心律失常的可逆性因素(1)纠正心力衰竭,降低室壁张力(2)纠正低钾低镁(3)改善神经激素机能紊乱,选用 ACEI 和 β 受体阻滞剂(4)避免药物因素如洋地黄、利尿剂的毒副作用;(5)胺碘酮(200 mg/d)有效控制心律失常,对预防猝死有一定作用。少数 DCM 患者心率过于缓慢,有必要置入永久性起搏器。少数患者有严重的心律失常,危及生命,药物治疗不能控制, LVEF < 30%,伴轻至中度心力衰竭症状,预期临床状态预后良好的患者建议置入心脏电复律除颤器(ICD),预防猝死的发生^[26]。

CRT^[27] 大约 1/3 LVEF 降低和 NYHA 心功能 III~IV 级的心力衰竭患者, QRS 增宽大于 120 ms,提示心室收缩不同步。有证据表明,心室收缩不同步导致心力衰竭死亡率增加,通过双腔起搏器同步刺激左、右心室即 CRT,可纠正不同步收缩,改善心脏功能和血流动力学而不增加氧耗,并使衰竭心脏产生适应性生化改变,能改善严重心力衰竭患者的症状,提高 6 分钟步行能力和显著改善生活质量。8 个全球大范围随机临床试验资料提示, LVEF < 35%、NYHA 心功能 III~IV 级、QRS 间期 > 120 ms 伴有室内传导阻滞的严重心力衰竭患者是 CRT 的适应证。

4. 外科治疗:近年来,药物和非药物的治疗的广泛开展,多数 DCM 患者生活质量和生存率提高,但部分患者尽管采用了最佳的治疗方案仍进展到心力衰竭的晚期,需要考虑特殊治疗策略。

左室辅助装置治疗可提供血流动力学支持,建议(1)等待心脏移植(2)不适于心脏移植的患者或估计药物治疗 1 年死亡率大于 50% 的患者,给予永久性或“终生”左室辅助装置治疗。

对于常规内科或介入等方法治疗无效的难治性心力衰竭,心脏移植是目前惟一已确立的外科治疗方法。但目前我国心脏移植手术开展还较少,与技术因素、传统观念、供体缺乏和手术费用昂贵等有关。心脏移植的绝对适应证(1)心力衰竭引起的严重血流动力学障碍,包括难治性原发性休克、明确依赖静脉正性肌力药物维持器官灌注、峰耗氧量低于 10 $\text{ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 达到无氧代谢。(2)所有治疗无效的反复发作的室性心律失常。相对适应证是(1)峰耗氧量低于 11~14 $\text{ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ (或预测值的 55%)及大部分日常活动受限。(2)反复发作症状又不适合其他治疗。(3)反复体液平衡/肾功能失代偿,而不是由于患者对药物治疗依从性差。未证实的适应证是(1)LVEF 低。(2)有心功能 III 或 IV 级的心力衰竭病史。(3)峰耗氧量大于 15 $\text{ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ (大于预测值的 55%)而无其他指征。

5. 探索中的治疗方法:目前 DCM 的治疗主要针对心力衰竭和心律失常,现有的抗心力衰竭药物能在一定程度上提

高患者的生存率,但至今仍无有效的治疗措施从根本上逆转心肌细胞损害、改善心脏功能。对于 DCM 病因及发病机理的阐明,有助于探索针对 DCM 的早期防治。本建议列举以下几种治疗方法。

免疫学治疗 DCM 患者抗心肌抗体介导心肌细胞损害机制已阐明,临床常规检测抗心肌抗体进行病因诊断,有助于对早期 DCM 患者进行免疫学治疗。(1)阻止抗体效应^[28]。针对 DCM 患者抗 ANT 抗体选用地尔硫草、抗 β_1 受体抗体选用 β 受体阻滞剂,可以阻止抗体介导的心肌损害,防止或逆转心肌病的进程。MDC 试验证明美托洛尔治疗 DCM 可以预防患者病情恶化、改善心功能。DiDi 试验和中国 ISDDC 试验证明地尔硫草治疗 DCM 降低其病死率、安全有效。(2)免疫吸附抗体^[29]。几项研究表明免疫吸附清除抗 β_1 受体抗体使 DCM 患者 LVEF、LVEDd 和心功能明显改善,临床试验证明自身抗体在 DCM 发病中有作用。(3)免疫调节^[30]。新近诊断的 DCM(出现症状时间在 6 个月内)患者静脉注射免疫球蛋白,通过调节炎症因子与抗炎因子之间的平衡,产生良好的抗炎症效应和改善患者心功能。(4)抑制抗心肌抗体的产生^[31]。实验研究发现抗 CD4 单抗可以抑制 CD4 + Th2 细胞介导产生抗心肌自身抗体,可望早期阻止 DCM 的进展。

中医药疗法^[32]。临床实践发现生脉饮、真武汤等中药可以明显改善 DCM 患者心功能。黄芪具有抗病毒、调节免疫和正性肌力的功效。国家九五攻关进行的多中心临床试验证明中西医结合疗法治疗 DCM 有一定希望。

细胞移植^[33-34]。骨髓干细胞具有多向分化能力,可产生与亲代表型和基因一致的子代细胞。有报道骨髓干细胞移植至心脏可以分化为含连接蛋白(connexin 43, CX43)的心肌细胞而与原心肌细胞形成缝隙连接,参与心脏的同步收缩抑制左室重构,还可分化为内皮祖细胞(EPC)在缺血区能形成新的营养血管,促使心脏功能的恢复。在美国,DCM 心力衰竭细胞治疗已初步形成规则,部分市场化,FDA 已介入。用统一的细胞株培养、扩增后由导管或手术时注入心脏,主要用肌原细胞作为研究实践应用,部分进入 II 期临床。

基因治疗^[35-37]。随着分子生物学技术的发展和人们对 DCM 认识的深入,发现基因缺陷是部分患者发病机制中的重要环节,通过基因治疗 DCM 也成为了目前研究热点。近年实验研究发现补充正常 delta-SG 基因、肝细胞生长因子基因治疗 DCM 仓鼠,可改善心功能、延长寿命;转染单核细胞趋化蛋白-1 基因治疗可明显减轻自身免疫性心肌炎。基因治疗方法的探索将有助于寻找治疗家族遗传性 DCM 的方法。

(廖玉华 杨英珍 王朝晖 整理)

肥厚型心肌病

肥厚型心肌病(hypertrophic cardiomyopathy, HCM)是一种原发于心肌的遗传性疾病,心室肥厚是诊断依据,需排除高血压等疾病和运动员心脏肥厚。临床表现多样,无症状,轻度胸闷、心悸、呼吸困难,恶性室性心律失常,心力衰竭,心

房颤动伴栓塞,青少年时期猝死等^[38]。病理改变涉及心肌细胞和结缔组织两个方面,心肌结构紊乱、间质纤维化,肥大心肌细胞与无序的核相互卷曲,局限性或弥散性间质纤维化,胶原骨架无序和增厚,心肌内小血管壁增厚等形态异常^[39]。

19 世纪中期 Liouville 和 Halloupeau 分别描述了室间隔不对称肥厚,1958 年,TEARE 报道了 38 例临床猝死患者尸检结果(1951 至 1956 年),其室间隔或室壁明显肥厚,心肌细胞排列高度紊乱,周围结缔组织增殖^[40]。这些描述奠定了 HCM 的形态基础,是 HCM 概念的里程碑性发现。M 型超声出现和应用能够无创确定室间隔肥厚、主动脉梗阻、二尖瓣前叶收缩期移动。二维超声技术应用,能更准确辨认多种类型的心肌肥厚、确定静态时流出道梗阻,磁共振、PET-CT 技术能准确显示心肌代谢及功能状态。20 世纪 80 年代始,临床医师和分子生物学家注意到 HCM 的家族性,并第一次报道 β -肌球蛋白重链基因突变致 HCM^[41]。目前,至少已有 15 个突变基因,超过 400 个位点突变与 HCM 的临床表型相关(见 <http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/search.php>)。

20 世纪 90 年代我国较大样本的流行病学调查报道,南京地区(108 万)HCM 年发病率 1.5/10 万人群^[16]。晚近,我国最大一次以超声心动图检查为基础的 8080 例调查表明,中国 HCM 的患病率为 180/10 万人群,至少有 100 万 HCM 患者^[17]。如将尚未就诊的 HCM 患者、家族性肥厚型心肌病(family hypertrophic cardiomyopathy, FHCM)家族成员无症状但心肌肥厚基因突变的患者计算在内,患病率会更高。从 1980 年 WHO 发布的第一个心脏病分类和诊断文件以来,至今年 4 月美国心脏病协会(AHA)文件,为 HCM 的诊断和治疗提供了规范和指导性原则。多数 HCM 是已知原因可以治疗的心脏病之一。

1996 年 WHO/ISFC 分类中, HCM 是心肌病的主要一类。在 2003 年 AHA/ESC 文件以前, HCM 的名称多达 59 种。工作组建议统一使用肥厚型心肌病(HCM)的名称,它阐述和涵盖了本病的结构和功能范围,易于接受和应用。HCM 诊断依靠二维超声心动图资料, HCM 的定义不依赖左室流出道是否梗阻或有无临床症状。流出道梗阻是一个不变性的描述, HCM 时左室与流出道压力阶差是变异参数,利于评估梗阻存在及梗阻严重程度,指导诊疗。大部分 HCM 患者安静状态压差正常,运动或药物应激可能出现异常升高,甚至超过 30 mm Hg(1 mm Hg = 0.133 kPa)。对拟诊 HCM 患者超声检查时,必须报告左室流出道压力阶差参数。心尖肥厚型心肌病包含在大的 HCM 范畴之内,本建议不将左室心肌致密化不全列入 HCM,临床诊断统一用名为肥厚型心肌病,不沿用解剖学或个人报道为依据的命名。少数 HCM 患者(约 5%)最后出现收缩功能下降,室壁变薄,左室腔扩大,类似 DCM 称为终末期疾病。治疗与 DCM 相同,是心脏移植的适应证。

近年来心肌病专家和分子生物学者特别关注心肌蛋白基因突变与 HCM 发病关系,已发现和报道 15 个突变基因,

超过 400 个位点突变导致 HCM,中国汉族人中至少有 6 个基因变异与 HCM 发病相关。基于欧美指南和文献已将 HCM 定义为遗传性疾病,在临床确诊 HCM 后,将其分为散发和家族性两类。HCM 先证者的三代直系亲属中有两个或以上的 HCM 临床表型,或与先证者具有同一基因同一位点变异无心脏表型的家族成员诊断为 FHCM。诊断 FHCM 后,对患者直系三代成员基因筛选,阐明其基因背景并随访临床发病。

一、自然病程

HCM 的自然病程可以很长,呈良性进展,最高年龄超过 90 岁,75 岁以上的达到 23%。心脏表型见于从婴幼儿到成年年龄段,年死亡率成年人占总 HCM 的 2%,死亡高峰年龄在儿童和青少年,达到总数的 4%~6%。HCM 的主要死亡原因是心源性猝死 51%,心力衰竭 36%,卒中 13%。16% 猝死者在中等到极量体育活动时发生^[42]。HCM 是一种病因已明,有多种途径能够治疗和预防的疾病。

HCM 死亡危险因素包括诊断时的年龄、症状、流出道梗阻、特殊的基因缺失等。HCM 患者男、女临床表型差异显著,女性发病高于男性、早于男性,多表现流出道梗阻、心力衰竭,心力衰竭伴卒中高于男性患者,猝死终点发生率男女相同^[43]。我国尚缺少大样本 HCM 病程和预后的前瞻性长期随访结果。

二、临床表现

呼吸困难:90% 以上有症状的 HCM 患者出现劳力性呼吸困难,阵发性呼吸困难、夜间发作性呼吸困难较少见。

胸痛:1/3 的 HCM 患者劳力性胸痛,但冠状动脉造影正常,胸痛可持续较长时间或间发,或进食过程引起。HCM 患者胸痛与以下因素相关:心肌细胞肥大、排列紊乱、结缔组织增加,供血、供氧不足,舒张储备受限,心肌内血管肌桥压迫冠状动脉,小血管病变。

心律失常: HCM 患者易发生多种形态室上性心律失常,室性心动过速、心室颤动、心源性猝死,心房颤动、心房扑动等房性心律失常也多见。国内报道 HCM 伴发心动过缓,24 小时心电图记录到室上性心动过速,恶性室性心律失常是安置 ICD 的适应证之一。

晕厥:15%~25% 的 HCM 至少发生过一次晕厥。约 20% 患者主诉黑朦或短瞬间头晕。左室舒张末容量降低、左心腔小、不可逆性梗阻和肥厚,非持续性室性心动过速等因素与晕厥发生相关。

猝死: HCM 是青少年和运动员猝死的主要原因,占 50%。恶性心律失常、室壁过厚、流出道阶差超过 50 mm Hg 是猝死的主要危险因素。

三、诊断

诊断 HCM 应包括:临床诊断,基因表型和基因筛选,猝死高危因素评估等方面。

(一)临床诊断 HCM 的主要标准 (1)超声心动图左心室壁或(和)室间隔厚度超过 15 mm。(2)组织多普勒、磁共振发现心尖、近心尖室间隔部位肥厚,心肌致密或间质排列

紊乱。次要标准 (1)35 岁以内患者,12 导联心电图 I、aVL、V₄₋₆ 导联 ST 下移,深对称性倒置 T 波。(2)二维超声室间隔和左室壁厚 11~14 mm。(3)基因筛查发现已知基因突变,或新的突变位点,与 HCM 连锁。排除标准 (1)系统疾病,高血压病,风湿性心脏病二尖瓣病,先天性心脏病(房间隔、室间隔缺损)及代谢性疾病伴发心肌肥厚。(2)运动员心脏肥厚。临床确诊 HCM 标准:符合以下任何一项者:1 项主要标准+排除标准;1 项主要标准+次要标准 3 即阳性基因突变;1 项主要标准+排除标准 2;次要标准 2 和 3;次要标准 1 和 3。

(二)诊断 FHCM 除发病就诊的先证者以外,三代直系亲属中有两个或以上成员诊断 HCM 或存在相同 DNA 位点变异。FHCM 诊断后对其遗传背景筛查和确定,随访无临床表现的基因突变携带者,及时确定临床表型十分重要,建议参照图 2 所示程序进行基因诊断和评估。

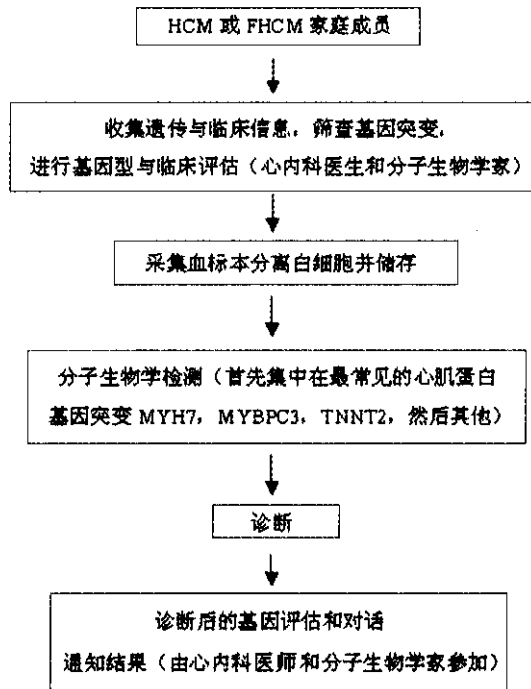


图 2 FHCM 基因诊断和评估程序示意图

鉴于 2006 年 AHA 有关新的心肌病分类,以基因和遗传作为基础, HCM 是一种遗传的心肌疾病,鼓励国内大的医院和实验室建立规范的心肌病基因诊断和实验中心,培养和训练一批心肌病临床专家,熟知分子生物学理论和技术的医生或团队,准确诊断 HCM 患者。对 FHCM 家系心理谈话一定要把握尺度。

(三)HCM 猝死高危因素评估。

1. 超声心动图检查 HCM 患者时,必须测定左室流出道与主动脉压力阶差,判断 HCM 是否伴梗阻。安静时压力阶差超过 30 mm Hg 为梗阻性 HCM。隐匿型梗阻负荷运动压差超过 30 mm Hg,无梗阻性安静或负荷时压力阶差低于 30 mm Hg。

2. 识别和评估高危 HCM 患者,判断高危患者的主要依据是(1)主要危险因素:心脏骤停(心室颤动)存活者;自发性持续性室性心动过速;未成年猝死的家族史;晕厥史;运动后血压反应异常,收缩压不升高或反而降低;运动前至最大运动量负荷点血压峰值差小于 20 mm Hg;左室壁或室间隔厚度超过或等于 30 mm;流出道压力阶差超过 50 mm Hg。(2)次要危险因素:非持续性室性心动过速;心房颤动;FHCM 恶性基因型,如 α -MHC、cTnT 和 cTnI 的某些突变位点。

(四)心尖 HCM 的诊断 肥厚病变集中在室间隔和左室近心尖部,心电图 I、aVL、V₄₋₆ 导联(深度、对称、倒置 T 波)提供重要诊断依据,确定诊断依靠二维超声心动图、多普勒、磁共振等影像检查。

(五)梗阻性 HCM 应该包括在 HCM 大类中,其特点为左室与主动脉流出道压差超过 30 mm Hg,文献及教科书仍独立称之为梗阻性肥厚型心肌病。该类患者呼吸困难、胸痛明显,是发生晕厥和猝死的 HCM 高危人群。

(六)FHCM 诊断和随访。

已发现 15 个基因,400 个以上的突变位点可以导致 HCM。仍有新的基因突变位点作为 HCM 的疾病相关基因被报道。FHCM 占 HCM 病例 65% 以上,有报道认为达到 85%。诊断 FHCM 依据如下(1)依据临床表现、超声诊断的 HCM 患者,除本人(先证者)以外,三代直系亲属中有两个或以上被确定为 HCM 或 HCM 致猝死患者。(2)HCM 患者家族中,两个或以上的成员发现同一基因,同一位点突变,室间隔或左室壁超过 13 mm,青少年成员 11~14 mm。(3)HCM 患者及三代亲属中有与先证者相同基因突变位点,伴或不伴心电图、超声心动图异常者。符合三条中任何一条均诊断为 FHCM,该家族为 FHCM 家系。

对 FHCM 家系中 12 岁以下儿童,详细询问、记录其亲属中未成年 HCM 猝死和其他恶性并发症,12 导联心电图和超声心动图检查,每 1 年或 1 年半评估 1 次。有未成年死亡、严重并发症等恶性家族史的亲属,职业和竞赛型体育运动员,HCM 心脏症状出现以及怀疑左室肥厚者,应随时诊治。

18~21 岁之间,1.0~1.5 年检查登记和评估 1 次。

21 岁以上,无特殊发现,可每隔 5 年检查 1 次。

如果 12 岁之前发现携带与家系中相同基因突变,随访至成年,近年报道有个别基因位点变异 50 岁以后发病。

FHCM 的家庭成员和亲属有基因突变者不影响婚姻和生育,HCM 妇女,除有恶性型表现外,妊娠和分娩不受 HCM 影响和限制。

HCM 的基因型和基因诊断仍有许多未解决的难题,目前阶段尚不能作为临床常规检测,从技术上已能够通过基因筛查、基因控制,试管婴儿技术达到优生优育的目的,是探索的范围之一。

四、治疗

诊断 HCM 后,按危险因素治疗分为三类(室间隔或左室肥厚不伴明显自觉症状,运动负荷不受限制的患者的治疗;胸闷、心悸、运动受限、压力阶差 30 mm Hg 以内,无晕厥、无

严重室性心律失常患者的治疗;流出道梗阻、心肌缺血、二尖瓣反流、恶性心律失常等药物难治,高危的 HCM 患者的治疗^[13,44]。

1. 无症状 HCM 患者治疗:对无症状的 HCM 患者是否用药存在分歧,部分学者主张无症状不用药。HCM 病程呈现典型的心室重构进程,为了延缓和逆转重构,建议服用 β 受体阻滞剂或非二氢吡啶类钙拮抗剂,小到中等剂量。普萘洛尔、美托洛尔等 25~50 mg/d。地尔硫草 30~90 mg/d,维拉帕米 240~480 mg/d,缓释片更好。

2. 症状明显 HCM 患者治疗:对已出现呼吸困难,运动受限患者,建议用丙吡胺(disopyramide),100~150 mg 每天 4 次,治疗流出道梗阻效果优于 β 受体阻滞剂。最长观察用药 3.1 年,HCM 患者伴前列腺肥大者不用或慎用。对有症状又有室上性心动过速的 HCM 患者建议用胺碘酮,通常不与丙吡胺合用。不推荐 ACEI,出现明显心功能不全,心脏扩张的终末阶段疾病时可适当应用。不用硝酸甘油、利尿剂等降低前后负荷药。

3. 药物难治性 HCM 和 HCM 特殊问题的治疗:HCM 患者出现严重呼吸困难、心绞痛、晕厥前期和晕厥表示存在或出现明显梗阻,通常由于前负荷下降, β 受体阻滞剂,维拉帕米减量或停药等引起。药物治疗后不能改善,并出现诊断一节中主要危险因素中一条,如心脏骤停、持续性室性心动过速、流出道压差超过 30 mm Hg、心室壁厚超过 30 mm 等,属于药物难治性患者。妊娠妇女和儿童 HCM,抗凝与预防心内膜炎是 HCM 治疗的特殊问题。

急性梗阻由二维超声心动图确定后,应紧急卧位,抬高双腿,如有贫血,纠正贫血。静脉给予苯肾上腺素升高血压,10 mg/500 ml 葡萄糖溶液,5~9 ml/min 或 100~180 滴/min。血压稳定后,维持 40~60 滴/min。静注 β 受体阻滞剂、普萘洛尔 1 mg。临时双腔起搏。

HCM 伴心房颤动患者易发栓子及脱落,推荐用华法林抗凝。HCM 患者二尖瓣最易患心内膜炎,10 年随访资料统计发生率 1.4%,伴 HCM 梗阻型发生率 4.3%,此类患者在手术前应预防性应用抗菌素。

药物难治性 HCM 只占总数的 5% 左右,他们是 HCM 患者中高危人群,其中大部分发生心源性猝死、心力衰竭及卒中等生命终点事件。

治疗(1)临时或埋藏式双腔起搏。对于发生急性呼吸困难、胸痛、超声证实流出道压力阶差大于 30 mm Hg 患者,双腔起搏能降低压力阶差。但永久起搏,其缓解梗阻的效果与安慰组相同。不鼓励置入双腔起搏器作为药物难治性 HCM 患者的首选方案。(2)外科手术,切除最肥厚部分心肌,解除机械梗阻,修复二尖瓣反流,能有效降低压力阶差,明显解除或缓解心力衰竭,延长寿命,是有效治疗的标准方案。由于手术难度大,死亡率高,40 年来全球只有 1000 多例。好的治疗中心手术死亡在 1% 以下。工作组建议国内大区和省建立中心,集中收治 HCM 患者,累积国人资料。严格控制适应证,流出道压力阶差大于 50 mm Hg、青少年大于

75 ~ 100 mm Hg, 有明显心功能不全者入选。(3)酒精消融。通过冠状动脉导管, 进入间隔分支, 在分支内注入 100% 乙醇 1 ~ 3 ml, 造成该血供区间隔心肌坏死。达到减缓和解除流出道压差。由于其微创和相对安全, 随着技术和操作熟练, 成功率增加, 并发症降低。其主要并发症为即刻发生三度房室传导阻滞。由于瘢痕引起的室性心律失常。酒精消融适应证与外科手术相同。但下列患者不建议做消融治疗: 40 岁以下, 室间隔 30 mm 以下, 左室流出道压力阶差低于 50 mm Hg, 无心力衰竭的患者。(4)ICD 置入。资料显示 HCM 猝死高危患者, 尤其青少年和竞赛运动员, 其恶性室性心律失常是主要猝死原因。置入 ICD, 能有效终止致命性室性心律失常, 恢复窦性心律, 使 25% HCM 高危患者生存。ICD 置入后, 能有效改善心功能, 缓解流出道梗阻。但 ICD 十分昂贵, 青少年 HCM 置入后的长期监护和随访是另一个新问题。HCM 患者 ICD 置入前, 要经过专家会诊, 严格界定。装置 ICD 的适应证: 心脏骤停存活者, 有家族成员猝死记录, 恶性基因型患者, 晕厥, 多形反复发作持续性室性心动过速, 运动时低血压。其他如终末阶段心脏酒精消融致恶性室性心律失常, 冠状动脉疾病, 弥散性肥厚。排序越前, 适应证越明显。工作组建议在置入 ICD 前观察脑钠肽 (BNP) 水平, 可作为定量参照指标。(5)心脏移植, 治疗有效和最后的选择。受供体不足、经费过高、排斥反应等制约, 不能普遍开展。

五、HCM 的几个特殊问题

青少年、未成年 HCM 患者处于高危猝死年龄阶段。已存在 HCM 的青少年运动员, 训练前未获诊断, 他们极易在高运动量训练时猝死。美国和欧洲对青少年运动员训练和 HCM 的问题已发布多个指南和建议, 2005 年 AHA、ACC 专家共识明确规定, 一旦诊断 HCM, 青少年不得参加竞赛性体育活动和训练。

我国已是世界体育大国和强国, 千百万现职运动员, 心脏肥厚与猝死问题研究资料很少。工作组建议, 可开展青少年和运动员 HCM 猝死的回顾性和前瞻性研究。现时参照 2005 年 AHA 相关文件执行。

妇女 HCM 发病, 临床及妊娠和分娩。美国和意大利两个地区资料比较性别与 HCM 的临床, 女性发病高于男性, 猝死和心力衰竭表现明显大于男性, 终点时间相似。

生育期妇女诊断 HCM 前 (FHCM 成员) 或后, 面对婚姻、妊娠、分娩后代的问题, 国内缺乏可参考资料。依据国外较大范围女性 HCM 患者妊娠的随访发现 (100 例), 猝死和死亡率 1%, 绝大部分患者能顺利完成妊娠和分娩。

工作组建议对无明显呼吸困难、缺血、心功能不全的女性 HCM 患者不限制妊娠和分娩。妊娠前从病史、临床、心电图、超声心动图及家族成员猝死记录等多方面估价其心脏结构和功能状态, 由心脏科随访。对 HCM 患者本人和直系亲属基因检测和筛查, 努力找到已知和未知的相关突变位点。按 FHCM 患者诊断和随访原则, 产后对婴儿进行基因检测, 确定有无与父母或家族中相关突变基因。对未婚和已婚未妊娠 HCM 妇女及配偶确认某个突变基因后, 建议用基因检

测、基因控制和试管婴儿技术优生优育, 确认受精卵不含有与父或母相同的基因突变。

(张寄南 惠汝太 整理)

致心律失常性右室心肌病

致心律失常性右室心肌病 (arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy, ARVC) 又称为右室心肌病、致心律失常性右室发育不良, 是一种右室发育不良导致的心肌疾病。1977 年 Fontaine 等首次描述该病。ARVC 是一种以心律失常、心力衰竭及心源性猝死为主要表现的非炎性非冠状动脉心肌疾病, 多见于青少年时期。患者右心室常存在功能及结构异常, 以右室心肌, 特别是右室游离壁心肌逐渐被脂肪及纤维组织替代为特征。ARVC 遗传和家族背景明显^[45]。1995 年 WHO 在心肌疾病的分型中将 ARVC 列出, 作为心肌病的一类^[1]。

一、病程

ARVC 的患病率估计在 0.02% 至 0.1% 之间, 某些地区的发病率较高 (如意大利北部), 在青年人群中男女患病率之比约为 2.7:1, 我国尚缺乏大样本流行病学资料^[46]。根据长期的临床资料观察, 将 ARVC 的病程发展分为四个时期^[47], 即隐匿期 (concealed phase): 右室结构仅有轻微改变, 室性心律失常可以存在或不存在, 突发心源性猝死可能是首次表现, 且多见于剧烈活动或竞争性体育比赛的年轻人群。心律失常期 (overt arrhythmia phase) 表现为症状性右室心律失常, 这种心律失常可以导致猝死, 同时伴有明显的右心室结构功能异常。右心功能障碍期 (global right ventricular dysfunctional phase): 由于进行性及迁延性心肌病变导致症状进一步加重, 左心室功能相对正常。终末期 (final phase): 由于累及左室导致双室泵功能衰竭, 终末期患者较易与双室扩张的 DCM 混淆。左室受累与年龄、心律失常事件及临床出现的心力衰竭相关, 病理研究证实大多数患者均存在不同程度左室内脂质纤维的浸润现象。

二、病因及发病

ARVC 常表现为家族性, 家族性发病约占 30% ~ 50%, 由于疾病常常无临床症状, 因此需要亲属接受心血管系统的检查以排除家族史, 避免得出散发的错误结论^[48]。家系研究已经证实 9 种不同的染色体显性遗传与本病相关, 已确定 5 种基因突变与 ARVC 发病相关, 突变位点及基因见表 3。

表 3 ARVC 突变位点及基因

ARVC 类型	染色体定位	基因
ARVC1	14q23-24	TGF β -3
ARVC2	1q42-43	RYR-2
ARVC3	14q12-22	—
ARVC4	2q32.1-32.3	—
ARVC5	3p23	—
ARVC6	10p12-14	—
ARVC7	10q22	—
ARVC8	6p24	desmoplakin
ARVC9	12p11	plakophilin-2
Naxos 病	17q21	plakoglobin

心肌雷诺丁受体基因(ryanodine receptor-2, RYR-2)是首先被发现的致病突变基因,该基因突变使细胞内钙调控蛋白功能失衡导致心律失常的发生。其他 4 个突变基因是 desmoplakin-2(ARVC8)、plakophilin-2(ARVC9)、plakoglobin(Naxos 病)以及 TGF β -3(ARVC1)。所有基因中除了 TGF β -3 外都涉及细胞桥粒板的形成,推测 ARVC 可能是由细胞桥粒病变所致^[49]。

炎症反应在 ARVC 的发病中起相当大的作用,显示约 2/3 ARVC 患者的心肌细胞内存在散发或弥漫性炎性细胞浸润,纤维脂质浸润可能是慢性心肌炎症的修复现象^[50]。动物实验证实柯萨奇 B3 病毒的感染可出现选择性右室心肌细胞死亡以及右室室壁瘤形成等 ARVC 特征性表现,但在临床研究中,对心肌细胞病毒基因片段的检测结果尚存在差异,家族性病例中检测到病毒基因片段的阳性率低于散发病例^[51]。病毒的类型多为肠道病毒、腺病毒、巨细胞病毒、丙型肝炎病毒以及细小病毒 B19 等。

仅根据目前已知的 ARVC 基因突变尚不能完全解释本病的发病机制。不同的致病基因可以导致不同类型的 ARVC,但有相似的组织 and 电生理变化。有多种理论解释发病机制,包括基因发育不良假说、转分化假说以及凋亡假说。ARVC 中发生的室性心律失常可能涉及多种机制,通常认为常见的持续单形性室性心动过速是由于纤维脂肪组织替代了心肌细胞,产生了折返所致^[47]。

三、病理改变

典型病理变化呈现透壁的脂肪或纤维脂肪组织替代了右室心肌细胞。脂肪或纤维脂肪组织主要位于流出道、心尖或在前下壁即所谓的“发育不良三角”区。也可以发现瘤样扩张或膨胀、瘢痕及室壁变薄等病理改变。病理表现主要可分为两种:单纯脂肪组织和纤维脂肪组织,孤立的脂肪浸润较为罕见,心室扩张也较为常见。

四、诊断及鉴别诊断

ARVC 临床表现复杂多变,约半数以上患者有不同程度的心悸,1/3 患者发生过晕厥,近 1/10 的患者以恶性心脏事件为首发症状,家系患者中半数左右可出现心源性猝死^[52],心力衰竭较为少见,发生率不足 1/10。诊断 ARVC 应排除右室心肌梗死、瓣膜病、左向右分流、其他先天性疾病如 Ebstein 畸形及心脏结节病等罕见疾病。部分患者可出现胸痛和呼吸困难等非特异性症状,所有症状易出现于运动时^[53]。

当出现下列情况之一者临床拟诊 ARVC (1)中青年患者出现心悸、晕厥症状,排除其他心脏疾病 (2)无心脏病史而发生心室颤动的幸存者 (3)患者出现单纯性右心衰竭,排除引起肺动脉高压的其他疾病 (4)家族成员中有已临床或尸检证实的 ARVC 患者 (5)家族成员中有心源性猝死,尸检不能排除 ARVC (6)患者亲属中有确诊 DCM 者 (7)无症状患者(特别是运动员)心脏检查中存在 ARVC 相应表现者,通过超声心动图、磁共振等临床确诊,心电图作为重要辅助证据。

常规及 24 小时动态心电图:ARVC 的主要心电图特征包括除极异常和复极异常^[54]。除极异常的表现有 (1)不完全性右束支传导阻滞或完全性右束支传导阻滞。(2)无右束支传导阻滞患者右胸导联(V₁₋₃)QRS 波增宽,超过 110 ms,此项标准由于具有较高的特异性,已作为主要诊断标准之一。(3)右胸导联 R 波降低,出现率较低。(4)部分患者常规心电图可以出现 epsilon 波,是由部分右室纤维延迟激活形成,使用高倍放大及校正技术心电图可以在 75% 的患者中记录到 epsilon 波。复极异常的心电图表现为:右胸导联(V₁₋₃)出现倒置的 T 波,与右束支传导阻滞无关。诊断标准中排除了右束支传导阻滞引起的 T 波改变,并规定年龄大于 12 岁,因为这种变化在儿童中可以作为正常变异出现,T 波的异常改变也可在正常加勒比黑人的后裔中出现。ARVC 患者常存在室性心律失常,严重程度可存在个体差异。多数患者 Holter 检查有频发室性早搏(大于 1000 个/24 h),伴有非持续性(或)持续性室性心动过速,多呈左束支传导阻滞形态,但这并非 ARVC 的特征,因为许多其他的疾病也呈左束支阻滞形态,在诊断标准中作为次要标准^[55]。信号平均心电图晚电位异常发生率 50%~80%,提示存在引起折返性心动过速的先决条件——缓慢传导区^[56]。室性心律失常由儿茶酚胺刺激引起,半数患者运动试验可诱发室性心动过速,应用异丙肾上腺素后诱发率增加到 85%。

影像学检查:采用多种影像学手段检测 ARVC 患者右室结构和功能异常,这些改变从小的室壁瘤伴有局限性室壁运动异常直到明显的心腔扩张伴有弥漫的收缩功能异常,功能异常从轻度室壁运动障碍直至广泛室壁运动功能减退,右室肥厚及小梁形成也见于报道。

二维超声心动图是临床广泛使用的影像学方法,在图像质量不理想(如存在胸部畸形或肥胖时)或结构异常较为局限时,其敏感性和特异性会降低。因此,二维超声心动图通常作为疑似患者的筛查,对中度以上病变效果最佳,结合脉冲组织多普勒技术可以提高诊断的准确性^[57]。

右室造影可以发现多种异常:弥漫或局限性扩张、舒张期膨隆、室壁运动异常以及其他非特异性表现,由于右室造影是创伤性技术,限制了其在临床的广泛应用^[58]。心肌活检对于证实脂质的存在具有较好的特异性,但敏感性较低,活检时需要采集到异常的区域,往往错过了小的纤维脂肪组织,且活检多在室间隔上取样,该部位少有病变累及,而右室游离壁活检易引起穿孔及心脏压塞,右室游离壁活检的敏感性约为 67%,特异性约为 92%^[59]。

电子束计算机断层扫描(CT)及多层 CT 同样可以发现脂肪组织的浸润、血流动力学异常及心腔的扩张。多层 CT 比电子束 CT 具有更高的空间清晰度,可以减少移动伪差,由于尚未广泛应用,诊断的精确性缺乏相应的临床资料^[60]。

心脏核磁共振检查(CMR)较早应用于 ARVC 的诊断,该检查可揭示右室流出道的扩张,室壁的厚薄程度,发现舒张期膨隆以及左右心室游离壁心肌脂质浸润,在临床广泛应用。CMR 被证实能准确描述诊断标准中各种形态及功能异

常。但对于脂质浸润特别是孤立脂肪组织的判断须谨慎, 50% 以上的健康老年人也可以出现类似表现, 且 CMR 由心电图门控, 频发室性早搏同样会使得图像的质量降低。所有影像学检查在诊断 ARVC 中均有一定的局限性, 正常的影像学检查结果并不能排除 ARVC, 对微小室壁运动异常的判定较为困难, 且具有一定的主观性, 与操作者的经验密切相关^[61]。

欧洲心脏协会(1994 年)制定了 ARVC 的诊断标准, 有两项主要标准, 或一项主要标准加两项次要标准, 或四项次要标准时可诊断本病^[62], 建议参考和采用这一诊断标准。具体诊断标准如下 (1) 家族史: ①主要标准: 外科或尸检证实为家族性疾病。②次要标准: 家族史有早年猝死者 (< 35 岁), 临床疑似 ARVC 导致, 存在家族史(临床诊断由目前诊断标准确定)。(2) 心电图除极/传导异常: ①主要标准: 右胸导联 (V₁₋₃) 的 QRS 波群终末部分出现 epsilon 波, 或 QRS 波群; 局部性增宽 (> 110 ms)。②次要标准: 平均信号心电图提示晚电位阳性。(3) 心电图复极异常: ①次要标准: 右胸导联 (V₂, V₃) T 波倒置(年龄 12 岁以上, 且无右束支传导阻滞)。(4) 心律失常: ①次要标准: 室性心动过速伴持续或非持续左束支阻滞形态, 可为体表心电图、动态心电图或运动试验记录, 频发室性早搏, 动态心电图大于 1000 个/24 h。(5) 普遍性及(或)局限性功能障碍与结构改变: ①主要标准: 右心室严重扩张, 右室射血分数降低, 无或仅有轻度左心室异常, 右心室局限性室壁瘤(运动丧失或运动障碍呈舒张期膨出); 右心室严重节段性扩张。②次要标准: 右心室轻度普遍性扩张及(或)射血分数降低, 左心室正常; 右心室轻度节段性扩张, 右心室节段性活动减弱。(6) 心室壁组织学特征: ①主要标准: 心内膜活检显示心肌被纤维脂肪组织取代; 证据由心脏二维超声、心脏造影、磁共振或心肌核素扫描获得。

有症状患者不符合诊断标准时可以置入事件记录器, 特别是心悸或晕厥呈散发性而不易被心电监护或动态心电图捕捉到者。

ARVC 需与 Uhl 畸形及特发性右室流出道室性心动过速鉴别, 特别是早期 ARVC 患者。起源于右室流出道的特发性室性心动过速多数预后良好, 12 导联心电图、信号平均心电图及超声心动图均正常, 应用 β 受体阻滞剂及钙离子拮抗剂可能有效。Uhl 畸形较为少见, 临床表现为充血性心力衰竭, 病程进展快, 病理上右心室游离壁呈羊皮纸样改变, 尚无证据表明有家族性倾向。Brugada 综合征多见于东南亚地区, 男性多见, 常于夜间发病, 心电图有特征性改变, 心脏组织学检查无异常, 与 ARVC 不难鉴别。此外, 尚需与侵犯右心室的 DCM 相鉴别^{[16] 343}。

五、危险度分层

危险度分层主要是评估 ARVC 患者心源性猝死的危险度, 以下情况属于高危患者^[63] (1) 以往有心源性猝死事件发生。(2) 存在晕厥或者记录到伴血流动力学障碍的室性心动过速。(3) QRS 波离散度增加。(4) 经超声心动图或心

脏核磁共振证实的严重右心室扩张。(5) 累及左室, 如局限性左室壁运动异常或扩张伴有收缩功能异常。(6) 疾病早期即有明显症状, 特别是有晕厥前症状者。

六、治疗

抗心律失常药物治疗 抗心律失常药物治疗目前尚缺乏前瞻性对照研究^[64]。药物治疗的主要目的在于减轻症状, 例如频发室性早搏导致的反复性心悸。由于缺乏循证医学的证据, 药物治疗往往根据经验。室性心律失常通常出现于快速心室率之后, 提示交感神经的兴奋是一个重要的参与因素^[65], 临床常常使用 β 受体阻滞剂, 可能是抑制了交感神经。如果 β 受体阻滞剂无效, 可以应用或加用胺碘酮以抑制室性心律失常。索他洛尔对于治疗室性心律失常的效果也较好, 但需要监测 QT 间期, 有专家认为其效果可能优于胺碘酮及 β 受体阻滞剂。少数患者可考虑应用 I 类抗心律失常药物或几种抗心律失常药物联用, 应在有经验的专家指导下进行, 不推荐常规使用。患者如出现心房颤动、明显的心室扩张或室壁瘤时应抗凝治疗^[66]。

ICD 治疗可以增加生存率, 是目前惟一明确有效预防心源性猝死的治疗措施。临床研究证实 ICD 治疗可以改善预后, 降低死亡率^[67-68]。建议在高危患者, 特别是存在室性心动过速或晕厥证据患者中安装 ICD, 推荐等级拟为 II A 类, 其他高危患者拟为 II B 类。ARVC 患者的 ICD 在参数设置中应注意区分室上性心动过速及接近正常窦性心率的室性心动过速。

射频消融可以用于治疗 ARVC 室性心动过速^[69-70], 但成功率多数不到 50%, 往往易复发或形成新的室性心动过速, 因此不作为首选治疗措施。由于相关研究病例数少, 缺乏统一的入选标准及前瞻对照随机研究, 目前推荐仅在有经验的大中心应用, 高危患者在安装 ICD 下行射频消融, 以减少 ICD 放电次数, 延长 ICD 使用寿命。

以上治疗无效的终末期患者建议外科心脏移植治疗。

(曹克将 张寄南 李隆贵 整理)

专家组成员(按姓氏拼音排序): 曹克将 陈灏珠 葛均波 黄峻 惠汝太 蒋文平 李隆贵 李新立 廖玉华 刘治全 马爱群 马文珠 宁田海 唐朝枢 汪道文 王朝晖 吴学思 杨英珍 袁祖贻 张寄南 张运 邹云增

参 考 文 献

[1] 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(5): 841-842.
[2] 中华心血管病杂志编辑委员会心肌炎心肌病对策专题组. 关于成人急性病毒性心肌炎诊断参考标准和采纳世界卫生组织及国际心脏病学会联合会工作组关于心肌病定义和分类的意见. *中华心血管病杂志*, 1999, 27(6): 405-407.
[3] Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, et al. 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(14):1807-1816.
- [4] Elliott PM, McKenna WJ. Natural history of hypertrophic cardiomyopathy. [EB/OL] 2006-8-2] . <http://www.utdol.com/utd/content/topic.do?topicKey=myoperic/11502&type=A&selectedTitle=4~58>.
- [5] Cooper LT. Definition and classification of the cardiomyopathies. [EB/OL] [2006-8-2] . <http://www.utdol.com.beckerproxy.wustl.edu/applica.../6085&type=A&selectedTitle=2~5>.
- [6] McKenna WJ. Genetics of hypertrophic cardiomyopathy. [EB/OL] 2006-8-2] . <http://www.utdol.com/utd/content/topic.do?topicKey=myoperic/9673&type=A&selectedTitle=3~58>.
- [7] Poliac LC, Barron ME, Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy. *Anesthesiology*, 2006, 104(1):183-192.
- [8] 张寄南, 曹克将. 肥厚型心肌病诊断与治疗—美国心脏病学学会/欧洲心脏病学学会、美国心脏病协会专家共识导读. *中华心血管病杂志*, 2005, 33(6):491-494.
- [9] Maron BJ, Seidman JG, Seidman CE. Proposal for contemporary screening strategies in families with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 44(11):2125-2132.
- [10] Maron BJ, Zipes DP. Introduction: eligibility recommendations for competitive athletes with cardiovascular abnormalities-general considerations. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 45(8):1318-1321.
- [11] Ackerman MJ. Genetic testing for risk stratification in hypertrophic cardiomyopathy and long QT syndrome: fact or fiction? *Curr Opin Cardiol*, 2005, 20(3):175-181.
- [12] Ly HQ, Greiss I, Talakic M, et al. Sudden death and hypertrophic cardiomyopathy: a review. *Can J Cardiol*, 2005, 21(5):441-448.
- [13] McKenna WJ. Treatment of special problems in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. [EB/OL] [2006-8-2] . <http://www.utdol.com/utd/content/topic.do?topicKey=myoperic/7986&type=A&selectedTitle=7~58>.
- [14] Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005 352(15):1539-1549.
- [15] Maron BJ, McKenna WJ, Danielson GK, et al. American College of Cardiology/European Society of Cardiology Clinical Expert Consensus Document on Hypertrophic Cardiomyopathy. A report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. *Eur Heart J*, 2003, 24(21):1965-1991.
- [16] 马文珠, 张寄南. 心肌疾病. 南京:江苏科学技术出版社, 2000.
- [17] Zou Y, Song L, Wang Z, et al. Prevalence of idiopathic hypertrophic cardiomyopathy in China: a population-based echocardiographic analysis of 8080 adults. *Am J Med*, 2004, 116(1):14-18.
- [18] Komajda M, Jais JP. Factors predicting mortality in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J*, 1990, 11(9):824-831.
- [19] 王志民, 邹玉宝, 宋雷, 等. 超声心动图检查调查 8080 例成人肥厚型心肌病患病率. *中华心血管病杂志*, 2004, 32(12):1090-1094.
- [20] Liao YH, Fu M. Autoimmunity in the pathogenesis of cardiomyopathy. *J Autoimmun* 2001 16(1):1-2.
- [21] Burkett EL, Hershberger RE. Clinical and genetic issues in familial dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2005 45(7):969-981.
- [22] Manolio TA, Baughman KL, Rodeheffer R, et al. Prevalence and etiology of idiopathic dilated cardiomyopathy (summary of a National Heart, Lung, and Blood Institute workshop). *Am J Cardiol*, 1992, 69(17):1459-1466.
- [23] Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: endorsed by the Heart Rhythm Society. *Circulation*, 2005, 112(12):e154-e235.
- [24] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 慢性收缩性心力衰竭治疗建议. *中华心血管病杂志* 2002 30(1):7-23.
- [25] Di Napoli P, Taccardi AA, Barsotti A. Long term cardioprotective action of trimetazidine and potential effect on the inflammatory process in patients with ischaemic dilated cardiomyopathy. *Heart*, 2005 91(2):161-165.
- [26] Kadish A, Dyer A, Daubert JP, et al. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2004 350(21):2151-2158.
- [27] Strickberger SA, Conti J, Daoud EG, et al. Patient selection for cardiac resynchronization therapy: from the Council on Clinical Cardiology Subcommittee on Electrocardiography and Arrhythmias and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group, in collaboration with the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2005 111(16):2146-2150.
- [28] 廖玉华, 袁璟. 扩张型心肌病分子免疫治疗靶点的研究进展. *中华医学杂志* 2006 86(17):1158-1160.
- [29] Schimke I, Muller J, Dandel M, et al. Reduced oxidative stress in parallel to improved cardiac performance one year after selective removal of anti-beta 1-adrenoreceptor autoantibodies in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy: data of a preliminary study. *J Clin Apher*, 2005, 20(3):137-142.
- [30] Kishimoto C, Shioji K, Kinoshita M, et al. Treatment of acute inflammatory cardiomyopathy with intravenous immunoglobulin ameliorates left ventricular function associated with suppression of inflammatory cytokines and decreased oxidative stress. *Int J Cardiol*, 2003, 91(2-3):173-178.
- [31] Liao YH, Yuan J, Wang ZH, et al. Infectious tolerance to ADP/ATP carrier peptides induced by anti-L3T4 monoclonal antibody in dilated cardiomyopathy mice. *J Clin Immunol*, 2005, 25(4):376-384.
- [32] 杨奕珍, 陈瑞珍, 张寄南, 等. 中西医结合治疗扩张型心肌病的临床观察. *中国中西医结合杂志* 2001 21(4):254-256.
- [33] Nagaya N, Kangawa K, Itoh T, et al. Transplantation of mesenchymal stem cells improves cardiac function in a rat model of dilated cardiomyopathy. *Circulation*, 2005, 112(8):1128-1135.
- [34] Werner L, Deutsch V, Barshack I, et al. Transfer of endothelial progenitor cells improves myocardial performance in rats with dilated cardiomyopathy induced following experimental myocarditis. *J Mol Cell Cardiol*, 2005, 39(4):691-697.
- [35] Kawada T, Nakazawa M, Nakauchi S, et al. Rescue of hereditary form of dilated cardiomyopathy by rAAV-mediated somatic gene therapy: amelioration of morphological findings, sarcolemmal permeability, cardiac performances, and the prognosis of TO-2 hamsters. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2002, 99(2):901-906.
- [36] Komamura K, Tatsumi R, Miyazaki J, et al. Treatment of dilated cardiomyopathy with electroporation of hepatocyte growth factor gene into skeletal muscle. *Hypertension*, 2004, 44(3):365-371.
- [37] Goser S, Otl R, Brodner A, et al. Critical role for monocyte chemoattractant protein-1 and macrophage inflammatory protein-1 alpha in induction of experimental autoimmune myocarditis and effective anti-monocyte chemoattractant protein-1 gene therapy. *Circulation*, 2005, 112(22):3400-3407.

- [38] Elliott PM, McKenna WJ. Clinical manifestations of hypertrophic cardiomyopathy. [EB/OL] [2006-8-2]. <http://www.utdol.com/utd/content/topic.do?topicKey=myoperic/12185&type=A&selectedTitle=1~58>.
- [39] Hughes SE, McKenna WJ. New insights into the pathology of inherited cardiomyopathy. *Heart*, 2005, 91(2): 257-264.
- [40] TEARE D. Asymmetrical hypertrophy of the heart in young adults. *Br Heart J*, 1958, 20(1): 1-8.
- [41] Geisterfer-Lowrance AA, Kass S, Tanigawa G, et al. A molecular basis for familial hypertrophic cardiomyopathy: a beta cardiac myosin heavy chain gene missense mutation. *Cell*, 1990, 62(5): 999-1006.
- [42] Frenneaux MP. Assessing the risk of sudden cardiac death in a patient with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart*, 2004, 90(5): 570-575.
- [43] Olivetto I, Maron MS, Adabag AS, et al. Gender-related differences in the clinical presentation and outcome of hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 46(3): 480-487.
- [44] McKenna WJ. Pharmacologic treatment of outflow obstruction in hypertrophic cardiomyopathy. [EB/OL] [2006-8-2]. <http://www.utdol.com/utd/content/topic.do?topicKey=myoperic/7870&type=A&selectedTitle=6~58>.
- [45] Sen-Chowdhry S, Lowe MD, Sporton SC, et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: clinical presentation, diagnosis, and management. *Am J Med* 2004, 117(9): 685-695.
- [46] Kies P, Bootsma M, Bax J, et al. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: screening, diagnosis, and treatment. *Heart Rhythm* 2006, 3(2): 225-234.
- [47] Dokuparti MV, Pamuru PR, Thakkar B, et al. Etiopathogenesis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J Hum Genet*, 2005, 50(8): 375-381.
- [48] Hamid MS, Norman M, Quraishi A, et al. Prospective evaluation of relatives for familial arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia reveals a need to broaden diagnostic criteria. *J Am Coll Cardiol*, 2002, 40(8): 1445-1450.
- [49] Sen-Chowdhry S, Syrris P, McKenna WJ. Genetics of right ventricular cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2005, 16(8): 927-935.
- [50] Calabrese F, Basso C, Carturan E, et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: is there a role for viruses? *Cardiovasc Pathol* 2006, 15(1): 11-17.
- [51] Bowles NE, Ni J, Marcus F, et al. The detection of cardiotropic viruses in the myocardium of patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*, 2002, 39(5): 892-895.
- [52] Nava A, Bauce B, Basso C, et al. Clinical profile and long-term follow-up of 37 families with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*, 2000, 36(7): 2226-2233.
- [53] Ott P, Marcus FI, Sobonya RE, et al. Cardiac sarcoidosis masquerading as right ventricular dysplasia. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2003, 26(7Pt 1): 1498-1503.
- [54] Peters S, Trummel M. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia-cardiomyopathy: value of standard ECG revisited. *Ann Noninvasive Electrocardiol*, 2003, 8(3): 238-245.
- [55] O'Donnell D, Cox D, Bourke J, et al. Clinical and electrophysiological differences between patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia and right ventricular outflow tract tachycardia. *Eur Heart J*, 2003, 24(9): 801-810.
- [56] Folino AF, Bauce B, Frigo G, et al. Long-term follow-up of the signal-averaged ECG in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: correlation with arrhythmic events and echocardiographic findings. *Europace*, 2006, 8(6): 423-429.
- [57] Blomstrom-Lundqvist C, Beckman-Suurkula M, Wallentin I, et al. Ventricular dimensions and wall motion assessed by echocardiography in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Eur Heart J*, 1988, 9(12): 1291-1302.
- [58] Blomstrom-Lundqvist C, Selin K, Jonsson R, et al. Cardioangiographic findings in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Br Heart J*, 1988, 59(5): 556-563.
- [59] Strain J. Adipose dysplasia of the right ventricle: is endomyocardial biopsy useful? *Eur Heart J*, 1989, 10 Suppl D: 84-88.
- [60] Kimura F, Sakai F, Sakomura Y, et al. Helical CT features of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Radiographics*, 2002, 22(5): 1111-1124.
- [61] Bluemke DA, Krupinski EA, Ovitt T, et al. MR Imaging of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: morphologic findings and interobserver reliability. *Cardiology*, 2003, 99(3): 153-162.
- [62] McKenna WJ, Thiene G, Nava A, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. Task Force of the Working Group Myocardial and Pericardial Disease of the European Society of Cardiology and of the Scientific Council on Cardiomyopathies of the International Society and Federation of Cardiology. *Br Heart J*, 1994, 71(3): 215-218.
- [63] Turrini P, Corrado D, Basso C, et al. Noninvasive risk stratification in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2003, 3(2): 161-169.
- [64] Wichter T, Borggrefe M, Haverkamp W, et al. Efficacy of antiarrhythmic drugs in patients with arrhythmogenic right ventricular disease. Results in patients with inducible and noninducible ventricular tachycardia. *Circulation*, 1992, 86(1): 29-37.
- [65] Leclercq JF, Potenza S, Maison-Blanche P, et al. Determinants of spontaneous occurrence of sustained monomorphic ventricular tachycardia in right ventricular dysplasia. *J Am Coll Cardiol*, 1996, 28(3): 720-724.
- [66] Wichter T, Borggrefe M, Haverkamp W, et al. Efficacy of antiarrhythmic drugs in patients with arrhythmogenic right ventricular disease. Results in patients with inducible and noninducible ventricular tachycardia. *Circulation*, 1992, 86(1): 29-37.
- [67] Corrado D, Leoni L, Link MS, et al. Implantable cardioverter-defibrillator therapy for prevention of sudden death in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Circulation*, 2003, 108(25): 3084-3091.
- [68] Hodgkinson KA, Parfrey PS, Bassett AS, et al. The impact of implantable cardioverter-defibrillator therapy on survival in autosomal-dominant arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (ARVC5). *J Am Coll Cardiol*, 2005, 45(3): 400-408.
- [69] Zou J, Cao K, Yang B, et al. Dynamic substrate mapping and ablation of ventricular tachycardias in right ventricular dysplasia. *J Interv Card Electrophysiol*, 2004, 11(1): 37-45.
- [70] Kottkamp H, Hindricks G. Catheter ablation of ventricular tachycardia in ARVC: is curative treatment at the horizon? *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2006, 17(5): 477-479.

(收稿日期 2006-12-01)

(本文编辑 徐静)