

肥厚型心肌病治疗新进展*

黄纬凌¹ 杨俊¹

[摘要] 肥厚型心肌病(Hypertrophic cardiomyopathy, HCM)的传统治疗主要包括口服药物治疗和手术治疗,由于临床期的患者已经发生心室重构,所以口服药物治疗主要在 HCM 的临床前期有较好疗效。本文主要对 HCM 的治疗,及其常见合并症的处理方法的最新研究进展进行综述。

[关键词] 肥厚型心肌病;心律转复除颤器;心房颤动;慢性阻塞性肺疾病

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2016.08.003

[中图分类号] R542.2 **[文献标志码]** A

Progress of hypertrophic cardiomyopathy therapy

HUANG Weiling YANG Jun

(Department of Cardiology, First Clinical College of Three Gorges University, Yichang, Hubei, 443003, China)

Corresponding author: YANG Jun, E-mail: yangjun@ctgu.edu.cn

Summary Traditional treatment of hypertrophic cardiomyopathy (HCM) mainly includes oral drug therapy and surgery. Oral drug therapy has better curative effect mainly in preclinical HCM, because the patients had already developed ventricular remodeling in clinical stage. This paper reviews the latest research progress in the treatment of HCM and its common complications.

Key words hypertrophic cardiomyopathy; implantable cardioverter defibrillator; atrial fibrillation; chronic obstructive pulmonary disease

肥厚型心肌病(Hypertrophic Cardiomyopathy, HCM)是以心肌肥厚、室间隔不对称性肥厚为特征的常染色体显性遗传性心肌病。该病呈现出明显的家族聚集现象,一半以上的患者有家族史,其典型表现为左心室肥厚,根据有无左心室流出道梗阻可以分为梗阻型和非梗阻型。HCM 的传统治疗主要包括口服药物治疗、室间隔消融和手术切除肥厚室间隔治疗,由于临床期的患者已经发生心室重构,所以口服药物治疗主要在 HCM 的临床前期有较好疗效。埋藏式心律转复除颤器(Implantable Cardioverter Defibrillator, ICD)被用于 HCM 合并有恶性心律失常的患者,已被证明在降低患者远期死亡率上有较好疗效。本文主要对 HCM 的治疗,及其常见合并症的处理方法的最新研究进展,进行综述。

1 HCM 治疗

HCM 患者目前在临床上主要是服用 β 受体阻滞剂,故在此不详细讨论。随着临床研究及基础研究的深入,出现了一些新型药物。非梗阻型 HCM 给予心力衰竭(心衰)的处理目的是期望改善其心肌肥厚的程度。根据病情严重程度和风险来评估梗阻型 HCM 是单纯药物治疗还是药物手术联合

治疗。收缩期前向运动(Systolic Anterior Motion, SAM)征阳性的 HCM 的患者因为药物治疗产生的呼吸困难症状较严重,所以不能使用 β 受体阻滞剂,一般考虑手术治疗^[1]。

1.1 药物治疗

(1)血管紧张素 2 受体拮抗剂及血管紧张素转换酶抑制剂。Marian 等^[2]研究发现,血管紧张素 2 受体拮抗剂(ARB)氯沙坦可以通过拮抗氧化应激和抑制心肌纤维化作用,增加 β 因子蛋白激酶 D 来改善 HCM 患者的心室重构。Araujo 等^[3]也报道了 20 例 HCM 患者给予氯沙坦治疗后每日行超声心动图检查,6 个月后发现心舒张期功能有所改善,然而其晕厥和低血压的不良反应在一定程度上限制了其应用。血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)类药物在临床用于治疗 HCM 已相当广泛,其减轻左室舒张功能障碍以及增加冠状动脉的血流量在一定程度上可以显著缓解患者症状,改善远期预后。尚无 ACEI 类药物是否能与 ARB 联用的报道。

(2)非二氢吡啶类钙通道阻滞剂。维拉帕米和地尔硫卓是非二氢吡啶类钙通道阻滞剂中较有代表性的药物。因为可以降低心肌收缩力,从而改善舒张功能,减少流出梯度,并改善心内膜灌注。因为其负性肌力作用,目前指南并不建议常规服用,但在禁用 β 受体阻滞剂的患者中,是推荐使用的^[4]。

(3)N-乙酰半胱氨酸。Lombardi 等^[5]发现 N-乙酰半胱氨酸(N-acetylcysteine, NAC)通过减少

* 基金项目:国家自然科学基金项目(No: 81170133; 81200088; 81470387)

¹ 三峡大学心血管病研究所 三峡大学第一临床医学院心内科(湖北宜昌, 443003)

通信作者:杨俊, E-mail: yangjun@ctgu.edu.cn

NFATC1 去磷酸化的水平,可以直接逆转心肌肥大和心肌间质纤维化,对改善肺动脉高压有明显获益,且无明显不良反应。NAC 提供谷胱甘肽(Glutathione,GSH)合成所必须的半胱氨酸,合成的 GSH 可以发挥重要的抗氧化作用,这一重要的抗氧化作用在 HCM 患者体内是明显降低的。

(4)诱导干细胞分化。诱导多能干细胞技术是通过区别心脏内变异的 HCM 心肌细胞,将干细胞诱导分化为正常的细胞,从而在基因层面对 HCM 患者进行治疗,这可能会成为今后的一个新的研究热点^[6]。

(5)Ca²⁺脱敏试验。HCM 舒张功能不全主要是由于变异肌节中肌丝钙离子敏感性增加,高敏感性肌丝导致心肌细胞突然死亡。一项研究对 180 只 HCM 模型小鼠进行减少肌丝钙离子敏感性的处理后,阻断了细胞外调节蛋白激酶(Extracellular regulated protein kinases,ERK1/2)和一种组织特异性表达的转录因子 GATA4 的活性,抑制了肌丝的敏感性,从而延缓 HCM 的发展、改善心肌舒张功能^[7]。这提示钙离子的脱敏作用可以视为一个新的治疗 HCM 的方法。

1.2 手术治疗

目前有两种主要手术方式,一种是经皮酒精室间隔消融术,另一种是室间隔肌切除术。经皮酒精室间隔消融术属于介入手术,经导管注入无水乙醇到支配肥厚室间隔的间隔支血管,通过化学腐蚀闭塞间隔支血管,造成肥厚室间隔缺血、坏死、变薄,降低室间隔心肌的收缩力,从而减轻梗阻,增宽流出道。室间隔肌切除术是行外科手术将肥厚的室间隔切除。有研究显示经皮酒精室间隔消融术与室间隔肌切除术相比,会使心脏永久起搏器的植入风险增加 2 倍,重复治疗的风险增加 5 倍^[8],还会有增加室性心律失常的风险。HCM 的程度和舒张功能障碍的严重程度对室间隔切除术后并发症出现的风险有重要影响^[9]。

Faber 研究发现^[10],89%的心功能分级在 III~IV 级的患者,行外科室间隔肌切除术有获益。在一份梗阻型 HCM 的经皮酒精室间隔消融术后的研究中发现,在全部的 HCM 患者中,约有 70%的患者伴有左室流出道梗阻^[11],这类患者易出现心跳骤停,对患者进行正确的诊断和危险分层后,给予高危患者预防性植入 ICD 是有必要的。除了心室肌切除术和 ICD 植入术以外,还应该辅以药物治疗以及安装起搏器等方式治疗。2011 年的 HCM 指南认为室间隔消融术更优于外科手术,同时可以显著降低手术风险。该指南同时建议,对于心室厚度大于 30mm 的患者,由于心肌纤维化严重,外科手术切除要比室间隔消融效果更好^[11]。Ommen 等^[10]研究发现,行肌切除术后患者 10 年整体生存期、全

因死亡率与一般人群均没有明显差异。

2 合并症的治疗

2.1 突发心血管疾病猝死

心源性猝死(SCD)是导致 HCM 患者死亡的重要原因之一,尤其是与心脏骤停相关的恶性心律失常、猝死性家族史有很大关系。其中,年龄<40 岁和晕厥发生>2 次/年以及左室流出道压力>30 mmHg 时,患者均需高度警惕猝死。对因 SCD 死去的 HCM 患者进行尸检发现,大多数患者有广泛心肌损害,观察缺血损伤的范围发现,存在动脉粥样硬化的心外膜的冠状动脉疾病,推测其可能机制为心肌缺血导致血管壁内膜增厚或者管腔横截面积减少,这种形态学变化导致功能失代偿^[12]。

ICD 在临床上被用于 HCM 合并有恶性心律失常的患者,包括室上速或室性心动过速。ICD 植入术可以显著减少梗阻型 HCM 患者发生 SCD 的风险。一项最近的研究成果显示,风险评估没有 SCD 的患者中,左心室质量>15%的患者也需要植入 ICD^[13]。ICD 对儿科患者而言,有≥2 个危险因素的情况存在就可以植入 ICD。儿科的高危因素包括:心肌肥大≥30 mm,非持续性室性心动过速,不明原因的晕厥和与 SCD 相关的症状^[14]。经过长期随访还发现,起搏器的植入对有症状患者的短期临床表现有明显的缓解作用,减少梗阻的同时会加重心舒张功能不全,且无法替代 ICD 的作用^[14]。

2.2 慢性阻塞性肺疾病

关于 HCM 合并慢性阻塞性肺疾病(Chronic obstructive pulmonary diseases, COPD)的治疗鲜有报道,HCM 最主要的治疗药物是β受体阻滞剂,而其在 COPD 患者中是禁止使用的。研究发现当 COPD 患者合并有 HCM 时,服用比索洛尔 5 mg 每日,患者可以耐受,且小剂量比索洛尔对呼吸道阻力的影响不大^[15]。比索洛尔配合钙通道阻滞剂维拉帕米口服,同时给予异丙托溴铵吸入治疗可以帮助缓解症状^[15]。

2.3 心房颤动

心房颤动(房颤)通常是临床 HCM 患者随着心房增大常出现的一个并发症,在国外一个包含有 430 例患者的研究报道,在 HCM 伴房颤和不伴房颤的患者中的死亡率并没有明显差异。但左心室流出道梗阻在房颤患者中更频繁的出现^[16]。有研究建议 HCM 并发房颤的患者行射频消融术后房颤的症状可以获得明显改善,然而在手术后长期随访中发现,其高复发率和并发症的出现可能会严重影响患者预后,HCM 患者的左室流出道障碍常常是导致房颤消融术后患者复发的重要因素^[17]。Fernando 等^[18]研究认为,房颤消融对于 HCM 人群是安全的,但是手术后有肺水肿发生的可能,所以术后需对患者常规给予抗心衰治疗。

2.4 妊娠

Ashikhminaa 等^[19]研究发现,患有 HCM 的孕妇中,伴有左室流出道梗阻的患者跟不伴有流出道梗阻的患者相比,只有极少数怀孕完成,这很可能与左室流出道梗阻患者不能耐受手术过程中的大量需氧有关,也可能跟 HCM 的心脏舒张功能降低有关。Ashikhminaa 等^[19]还认为阴道分娩对于患有 HCM 的成年女性而言是相对安全的。剖宫产会增加患 HCM 孕妇的不良事件发生风险。

3 小结与展望

随着对 HCM 致病基因的研究的深入,将会有更多针对基因位点的治疗方法出现。他汀类抗炎药联合临床常用药物治疗 HCM 被证明可能有较好疗效^[2],但其疗效仍需要进一步临床试验证实。非梗阻型 HCM 给予抗心衰的处理方式以期改善其心肌肥厚的程度,有关治疗到底可以对非梗阻型发展为梗阻型产生多大影响,目前还没有评估。梗阻型患者给予药物治疗,并根据其严重程度及风险评估决定是单纯药物治疗还是药物手术联合治疗。对于满足外科手术指征,内科治疗效果可能不满意的患者应尽早行室间隔肌切除术。两种手术方式因人而异,各有利弊。此外,对于 HCM 的各种合并疾病应早期给予进行积极治疗,以期有较好预后。

参考文献

- [1] AKITA K, MAEKAWA Y, TSURUTA H, et al. "Moving left ventricular obstruction" due to stress cardiomyopathy in a patient with hypertrophic obstructive cardiomyopathy treated with percutaneous transluminal septal myocardial ablation[J]. *Int J Cardiol*, 2015, 145:194-195.
- [2] MARIANA J. Experimental therapies in hypertrophic cardiomyopathy[J]. *J Cardiovasc Transl Res*, 2009, 2:483-492.
- [3] ARAUJO A Q, ARTEAGA E, IANNI B M. Effect of Losartan on left ventricular diastolic function in patients with nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy[J]. *Am J Cardiol*, 2005, 96:1563-1567.
- [4] HOUSTON B, STEVENS G. Hypertrophic cardiomyopathy: a review[J]. *Clin Med Insights: Cardiol*, 2014, 8:53-65.
- [5] LOMBARDI R, RODRIGUEZ G, CHENS N, et al. Resolution of established cardiac hypertrophy and fibrosis and prevention of systolic dysfunction in a transgenic rabbit model of human cardiomyopathy through thiol-sensitive mechanisms[J]. *Circulation*, 2009, 119:1398-1407.
- [6] VAKROU S, ABRAHAMM R. Hypertrophic cardiomyopathy: a heart in need of an energy bar? [J]. *Front Physiol*, 2014, 19:309-410.
- [7] ALVESM L, DIASF A, GAFFINR D, et al. Desensitization of myofilaments to Ca²⁺ as a therapeutic target for hypertrophic cardiomyopathy with mutations in thin filament proteins [J]. *Circ Cardiovasc Gene*, 2014, 7:132-143.
- [8] LIEBREGTS M, VRIESENDORPP A, MAHMOOD-IB K, et al. A systematic review and meta-analysis of long-term outcomes after septal reduction therapy in patients with hypertrophic cardiomyopathy[J]. *JACC Heart Fail*, 2015, 11:896-905.
- [9] MORAVSKY G, BRUCHAL-GARBICZ B, JAMORSKI M, et al. Myocardial mechanical remodeling after septal myectomy for severe obstructive hypertrophic cardiomyopathy[J]. *J Am Soc Echocardiog*, 2013, 26:801-920.
- [10] OMMENS R, MARONB J, OLIVOTTO I, et al. Long-term effects of surgical septalmyectomy on survival in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy[J]. *JACC*, 2005, 46:470-476.
- [11] FABER L. Percutaneous septal ablation in hypertrophic obstructive cardiomyopathy: from experiment to standard of care[J]. *Adv Med*, 2014, 6:1-14.
- [12] EFTHIMIADISG K, PAGOURELIASE D, GOSSIOS T, et al. Hypertrophic cardiomyopathy in 2013: Current speculations and future perspectives[J]. *World J Cardiol*, 2014, 6:26-37.
- [13] GARCIA-PAVIA P, COMÍN-COLET J, BARRIALES-VILLA R, et al. Comments on the 2014 esc guidelines on the diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy. A critical view from the perspective of spanish cardiology [J]. *Rev Esp Cardiol*, 2015, 68:4-9.
- [14] BETOCCHI S, LOSI M A, PISCIONE F, et al. Effects of dual-chamber pacing in hypertrophic cardiomyopathy on left ventricular outflow tract obstruction and on diastolic function[J]. *Am J Cardiol*, 1996, 77:498-502.
- [15] SINIORAKIS E, ARVANITAKIS S, PAVLOUROUS T, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and hypertrophic obstructive cardiomyopathy: Two antagonistic obstructions[J]. *Int J Cardiol*, 2014, 176:e129-e130.
- [16] YASHIRO B, MINAMI Y, TERAJIMA Y, et al. Prognostic difference between paroxysmal and non-paroxysmal atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy[J]. *J Cardiol*, 2014, 63:391-460.
- [17] BASSIOUNY M, LINDSAYB D, LEVER H, et al. Outcomes of nonpharmacologic treatment of atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy[J]. *Heart Rhythm*, 2015, 12:1405-1716.
- [18] FERNANDO M, UXTONA E, JOSEPHSONM E, et al. Atrial fibrillation ablation in patients with hypertrophic cardiomyopathy: long-term outcomes and clinical predictors[J]. *JACC*, 2015, 65:1385-1496.
- [19] ASHIKHMINAA E, FARBERBM K, MIZUGUCH-IBK A, et al. Parturients with hypertrophic cardiomyopathy: case series and review of pregnancy outcomes and anesthetic management of labor and delivery[J]. *Int J Obstet Anesth*, 2015, 24:293-400.

(收稿日期:2016-04-25)