

· 庆祝中华心血管病杂志创刊 30 周年 ·

心力衰竭诊断与治疗研究进展

戴闰柱

心力衰竭(心衰)是一种复杂的临床症状群,是各种心脏病的严重阶段。其发病率高,5 年存活率与恶性肿瘤相仿。在美国心脏病学院(America Cardiology College)2003 年年会开幕式的 SIMON DACK 讲座上,Braunwald 教授将心衰称作为心脏病最后的大战场,且近期内心衰的发病率仍将继续增长。因此,心衰正在成为 21 世纪最重要的心血管病症。

一、流行病学研究

据国外统计,人群中心衰的患病率约为 1.5%~2.0%,65 岁以上人群可达 6%~10%。且在过去的 40 年中,由心衰导致的死亡增加了 6 倍。然而,作为一个人口大国,我国一直没有心衰的流行病学资料。可喜的是,在 2000 年,由中国心血管健康多中心合作研究,于 2003 年首次报道了我国人群慢性心衰的流行病学结果。本研究共随机抽样调查 35~74 岁城乡居民共 15 518 人,心衰患病率为 0.9%;其中男性为 0.7%,女性为 1.0%,女性患病率高于男性($P<0.05$),不同于西方国家的男性高于女性。这种差异可能和我国风湿性瓣膜病心衰发病率较高有关,而后者多见于女性。35~44 岁、45~54 岁、55~64 岁、65~74 岁年龄组的心衰患病率分别为 0.4%、1.0%、1.3%和 1.3%;随着年龄增高,心衰的患病率显著上升($P<0.01$)。城市人群心衰患病率为 1.1%,农村为 0.8%,城市高于农村。我国北方地区心衰患病率为 1.4%;南方地区为 0.5%,北方明显高于南方($P<0.01$)。这种城乡比例和地区分布,正是与冠心病和高血压的地区分布相一致。1990~1991 年的我国心血管病趋势及其决定因素的监测(MONICA)的结果显示,冠心病急性事件标化发病率:北方省份男性为 47.5~94.5/10 万,女性为 10.5~40.0/10 万;南方省份男性为 5.0~8.5/10 万,女性为 0.5~3.0/10 万。1991 年我国

第三次全国高血压抽样调查,高血压患病率地区分布为北高南低,且自东北向西南递减,城乡间对比是城市高于农村。而冠心病和高血压正是心衰的最主要病因。据我国部分地区 42 家医院,1980、1990、2000 年 3 个全年段,心衰住院病例共 10 714 例回顾性调查,心衰的病因:冠心病由 1980 年的 36.8%上升至 2000 年的 45.6%,居各病因之首。高血压病由 8.0%上升至 12.9%。而风湿性心瓣膜病则由 34.4%下降至 18.6%。

中国心血管健康多中心合作研究的样本量虽然不是很大,但经过四个阶段的严格抽样过程,使样本具有很好的代表性;各年龄组的人数构成和全国人口普查的年龄构成比一致,抽取的样本能够正确地反映人口总体的特征;男、女以及城、乡比例均衡。且 82%的应答率是比较高的。因此,15 518 人的样本大小应该足以提供一个准确的心衰患病率及危险因素水平的估计。我国心衰的患病率虽然低于西方,但按计算,我国 35~74 岁成年人中仍约有 400 万心衰患者,因此,心衰也正在成为我国心血管病领域的重要公共卫生问题。

另据我国部分地区 42 家医院 1980、1990、2000 年 3 个全年段,心衰住院病例共 10 714 例的回顾性调查,除上述心衰病因构成比的变化外,心衰患者占同期心血管病住院患者比例没有下降,3 个年段分别为 17.9%、16.3%、16.9%。各年段心衰死亡率均高于同期心血管病住院的死亡率,3 个年段分别为 15.4%、8.2%、12.3%比 5.6%、6.2%与 2.6%。如按比例计,心衰患者死亡数占心血管病患者死亡数之比为 39.9%、37.7%及 41.1%,提示心衰的预后严重。心衰的死亡原因则依次为:泵衰竭(59%)、心律失常(13%)、猝死(13%)。

二、基础与机制研究

1. 心肌重塑(心室重塑):虽然心衰没有单一的发病机制的理论,然而,从 20 世纪 90 年代以后,已逐渐明确心肌重塑是心衰发生、发展的分子细胞学基础。心肌重塑的特征是:心肌细胞肥大、心肌细

作者单位:430022 华中科技大学同济医学院附属协和医院心血管病研究所

胞凋亡和心肌细胞外基质(ECM)的变化。病理性心肌细胞肥大的分子生物学特征就是胚胎基因再表达,包括与收缩功能有关的收缩蛋白和钙调节的基因的改变。这种胚胎表型的心肌不仅收缩功能低下,且生存时间缩短,从而促进心衰的发展。我国学者在这方面的研究工作正在逐步深入。例如:对心脏病患者超负荷心房肌肌球蛋白重链(MyHC) mRNA 的表达研究表明, α -MHC 下降、而胚胎表型的 β -MHC 上升。应用乳鼠培养心肌细胞的研究表明,内皮素、血管紧张素 II 促进心肌细胞肥大,且使 α -MHC 向 β -MHC 转化,一氧化氮(NO)和血管紧张素 II 受体拮抗剂 saralysin 则可逆转上述变化。风湿性心脏病心衰患者左室心肌的研究表明,心肌肌球蛋白轻链(VMLC)-1、2 相对含量较正常对照组显著下降,尤以 VMLC-2 含量下降更为显著;VMLC-1、VMLC-2 组成比例发生了明显的改变;VMLC-1、2 相对含量的变化与心排血量、心脏指数、左心做功、左心做功指数、每搏量、每搏指数等心功能指标密切相关。提示 VMLC 两亚型含量的下降和比值的改变参与了心衰的发生发展。

近年来,心肌细胞凋亡在心肌重塑中的作用愈来愈受到重视,很可能是使心衰从“代偿”向“失代偿”转折的关键因素。心肌细胞凋亡或坏死与调节收缩功能有关的病理性心肌细胞肥大胚胎基因再表达的改变,是产生进行性心衰的两个基本过程。国内研究表明;血管紧张素 II (Ang II) 可诱导培养乳鼠心肌细胞凋亡。具有与 Ang II 生理作用相拮抗的 Ang (1-7) 能抑制 Ang II 诱导的心肌细胞肥大,其作用受体不是 AT₁ 或 AT₂,而是通过一种特殊的受体介导。结扎冠状动脉大鼠心衰模型、自发性高血压大鼠心衰后,心肌细胞凋亡均增加,而血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)可改善之。观察冠状动脉结扎大鼠心衰不同时期心室组织中细胞增殖和凋亡相关蛋白表达改变的研究,提示 HCY-2、hblim、HRG-1、p21、p27、p57 基因均参与作用。冠状动脉结扎大鼠心衰模型,左室心肌细胞凋亡率显著高于对照组,肌浆网钙泵(SERCA_{2a})活性显著降低。卡维地洛可以剂量依赖地降低心肌细胞凋亡率;使 SERCA_{2a} 活性增加。通过对心衰患者的观察,表明患者血清中细胞凋亡抑制因子 Fas/Apo-1 水平显著高于正常对照组,不同病因的心衰患者并无差别;经 ACEI 和 β -受体阻滞剂比索洛尔治疗后,血清 Fas/Apo-1 水平有下降趋势,但未达统计学差异。另

有报道,心衰患者血清心肌肌钙蛋白含量增加,与左心室(LVEF)射血分数呈负相关,提示心衰患者有心肌细胞坏死现象。

心衰时,心肌细胞外基质的变化可表现为纤维胶原的过度沉积或不适当的降解。国内研究提示,Ang II 可促进培养乳鼠成纤维细胞增殖。应用腹主动脉结扎的大鼠压力负荷心衰模型表明,大鼠心肌解偶联蛋白-2(UCP-2)表达增加,可能参与了心肌纤维化的发生与发展。应用冠状动脉内反复多次微球栓塞法造成羊慢性心衰模型,表明左室心肌间质的基质金属蛋白酶 MMP₂ 的活性持续增高,可能参与了左室的扩张。临床研究表明,扩张型心肌病患者心肌活检标本, I、II 型胶原显著增多,有灶性或融合成片的纤维替代区;而风心病换瓣手术取材心肌则修补性疤痕少见。

衰竭心肌能量耗竭,伴能量代谢障碍亦是心衰的特征。国内心衰患者的心肌活检标本显示,心肌细胞线粒体膜磷脂定位呈现不同程度的脱失性改变,脱失程度愈重,心功能愈差,生存率亦愈低。另有报道换瓣手术者左室细胞总 ATP 酶、线粒体 ATP 酶、琥珀酸脱氢酶、细胞色素氧化酶活性均较正常人明显降低,提示心肌细胞能量产生和利用均有障碍,上述指标与 LVEF 呈正相关。

2 神经内分泌的激活:在初始的心肌损伤以后,有多种内源性的神经内分泌和细胞因子的激活,例如:去甲肾上腺素(NE)、Ang II、醛固酮(ALD)、内皮素(ET)、肿瘤坏死因子(TNF- α)等,在心衰患者均有循环水平或组织水平的升高。神经内分泌-细胞因子系统的长期、慢性激活促进心肌重塑,加重心肌损伤和心功能恶化,后者又进一步激活神经内分泌-细胞因子等,如此形成恶性循环。有关这方面的报道,国内亦愈来愈多。

国内关于 β 受体通路与心衰的研究,开展得较早。有报道,换瓣手术取材心肌的 β -受体密度(β_{\max})和 cAMP 均与左室重量指数(LVMI)显著负相关;NYHA III 级患者较之 II 级患者更低,提示心肌 B_{max} 能反映心室重塑和心功能受损程度。同时测定外周血淋巴细胞的 B_{max},其变化与心肌细胞相似,二者密切正相关,提示血淋巴细胞的 B_{max} 可作为心肌 B_{max} 的替代指标。国内很多报道心衰患者血淋巴细胞 β 受体密度降低;血 NE、E 升高, β 受体阻滞剂美托洛尔和 ACEI 治疗后可以改善。另有观察认为心衰患者室性心律失常(VA)的发生可能与

β 受体系统有关,美托洛尔急性药物试验提示对室性心律失常有效且安全,长程治疗结果亦相似。国外应用 β -受体阻滞剂治疗心衰的临床试验亦证实能降低猝死。最近,国内应用异丙肾上腺素(ISO)诱导的大鼠心衰模型,进一步研究了 β_1 、 β_2 、 β_3 肾上腺素能受体(β_1 AR、 β_2 AR、 β_3 AR)mRNA 表达水平,以及 β_3 受体激动剂(BRL-37344)的作用。结果表明,心衰时, β_1 AR mRNA 水平降低, β_2 AR mRNA 变化不明显;而 β_3 AR mRNA 水平明显增高。应用 β_3 AR 激动剂后,上述变化更显著;心衰更加恶化;ISO 组和 BRL 组死亡率增加,而以 BRL 组最高。本实验对 β_3 AR 的研究启发了药物开发和治疗的新思路。冠状动脉结扎的大鼠心衰模型, β_1 受体密度和 β_1 受体 mRNA 表达显著降低。循环心钠素(ANP)、NE 和 E 水平显著增加;心肌组织中 NE 水平显著降低。应用美托洛尔和卡维地洛后可显著增加心肌组织中 NE 水平;对循环 NE 水平无明显影响;但可明显降低升高的循环中 ANP 和 E 水平。

国内对肾素-血管紧张素系统(RAS)通路的研究表明:Wistar 大鼠心衰模型,心肌组织 Ang II 含量、ACE 活性显著升高;心脏重量指数增高,心肌细胞肥大,间质增生,胶原蛋白沉积,但循环血 Ang II 含量和 ACE 活性无明显改变,提示心脏局部 RAS 参与了心肌重塑过程。而 ACEI 培哚普利可有效地改善心肌重塑和心衰。另外对心衰者的研究亦表明,心肌 Ang II 含量与 CI 显著负相关;与心肌超微结构改变则显著正相关。

有关心衰时神经内分泌的变化,报道甚多。如 ANP 升高,且与心衰病情相关;脑钠素(BNP)和 ANP 在无症状心衰时已有升高。心衰时血精氨酸的升高可能与稀释性低钠血症有关。此外,心衰时血浆 ET、 β -内啡肽、NO、5-羟色胺、神经肽-Y、肾上腺髓质素(AM)的升高均有报道,且与心衰严重程度相关。近年来,对炎症性细胞因子在心衰中的作用备受关注。应用异丙肾上腺素诱导的大鼠心衰模型的研究表明,血清及心肌组织肿瘤坏死因子(TNF- α)均明显增高,应用 TNF- α 拮抗剂 Enbrel 能改善心功能,减轻左室重塑,且使心肌 IL-1 β 表达水平亦下降,可能是细胞因子之间的相互作用结果。临床上,有多篇报道,心衰时,TNF- α 、白介素(IL-2 和 IL-6)、细胞间黏附分子(ICAM-1)均有升高,且随心功能损害程度加重而升高。培哚普利较常规治疗降低 TNF- α 、IL-1、IL-6、ICAM-1 和 Fas/Apo1 的作用更为明显。

另有报道,心衰患者 TNF- α 和 IL-6 明显增高。以卡托普利、利尿剂、洋地黄和硝酸酯类治疗作为对照组,另一组加用多巴酚 胺治疗 10 天。结果两组均能升高 LVEF,且以多巴酚 胺组更为明显。然而,有意义的是,对照组治疗后血 TNF- α 和 IL-6 有显著降低,而多巴酚 胺组却无明显变化,提示了临床改善与神经内分泌-细胞因子变化的不一致性。此外,自身抗体在心衰中的作用亦有了初步的探索。对慢性心衰患者的检测表明, $\beta_2\alpha_1$ 肾上腺素能受体和 AT₁ 受体的自身抗体不仅存在于多种心脏病心衰患者的血清中,而且抗体滴度也明显高于正常组。各种病因的心脏病(缺血性心肌病、扩张性心肌病、高血压心脏病)之间并无差别。约 63%~67% 的心衰患者同时具有双抗体阳性;53.7% 的患者同时具有三种抗体阳性,提示免疫机制可能参与了心衰的发病。另有报道,在常规治疗基础上加用 β -受体阻滞剂比索洛尔治疗,可使心衰患者 β_1 和 M₂ 受体自身抗体转阴、滴度下降,同时伴有心功能的明显改善。

三、诊断

慢性收缩性心力衰竭的诊断仍然是根据临床评估来诊断,即:左心腔增大、左心室收缩末容量增加和 LVEF $\leq 40\%$ 。2001 年欧洲心衰指南建议以脑利钠肽(BNP)作为筛选诊断心衰的指标,以鉴别心源性和非心源性呼吸困难。我国亦已有初步报道。对 111 例呼吸困难患者测定 Nt-proANP 和 NtproBNP,结果有呼吸困难心衰组较有呼吸困难非心衰组显著增高。ANP 诊断心衰的敏感性和特异性分别各为 90%;BNP 诊断心衰的敏感性为 94%;特异性为 95%。上述资料表明,ANP 特别是 BNP 对心衰的诊断有高敏感性和特异性,对于鉴别呼吸困难是否为心源性具有重要意义。

四、治疗

早年国内大多数研究均为小样本、药物疗效的短期观察。观察指标均为临床疗效和(或)血液动力学变化。所观察的药物包括各种正性肌力药和血管扩张剂等,多数表明有良好的短期疗效。值得注意的是,我国于 20 世纪 70 年代中期开始应用地高辛维持量疗法以后,有报道地高辛中毒发生率已明显下降。ACEI 卡托普利治疗心衰于 20 世纪 80 年代中期已有报道,最初作为血管扩张剂应用于心衰,随着神经内分泌激活不利于慢性心衰的概念逐步被认可,ACEI 作为能降低心衰死亡率的第一类神

经内分泌拮抗剂的地位亦已被确认,并已在国内广泛应用。继卡托普利之后,培哚普利、依那普利、苯那普利、福辛普利、西拉普利均有治疗心衰的报道,并有良好的临床疗效。有报道应用培哚普利治疗心衰 72 例,随访时间长达 4 年,结果培哚普利组心功能改善,因心衰再住院率和死亡率均较常规治疗对照组有显著下降。醛固酮有独立于 Ang II 和相加于 Ang II 的对心肌重塑的不良作用,特别是对心肌纤维化的作用。因此,早年作为保钾利尿剂的螺内酯,近年来作为醛固酮受体拮抗剂,已与 ACEI 联合治疗心衰,但剂量小于作为利尿应用。国内亦已有少数相应报道,但所用剂量大于国外报道。在严密监测血钾与血肌酐的情况下,并无不良反应,当心衰患者因咳嗽等不良反应不能耐受 ACEI 时,血管紧张素 II 1 型受体拮抗剂 (ARB) 可作为二线药物替代应用。我国亦已有应用 ARB 缬沙坦和氯沙坦治疗心衰取得疗效的报道。 β -受体阻滞剂,因其强力的负性肌力作用,一直被禁用于心衰的治疗。然而,国际上多个有对照的、随机、双盲临床试验却证实了 β 受体阻滞剂不仅能降低慢性心衰的死亡率、住院率,特别还能降低猝死。 β -受体阻滞剂之所以能从心衰的禁忌证转而成于心衰的常规治疗,就是基于长期治疗的“生物学效应”与短期治疗的负性肌力作用截然相反。而一些能即刻改善血液动力学异常的正性肌力药和血管扩张剂,长期治疗却增加死亡率和病残率,地高辛是惟一的不增加心衰死亡率的正性肌力药。由此,导致了心衰治疗概念的根本性的转变,即:从短期血液动力学/药理学措施转变为长期的、修复性的策略,目的是改变衰竭心脏的生物学性质。以往,“强心、利尿、扩血管”一直被认为是心衰的经典治疗,现今,已被新的常规治疗或标准治疗所取代,即:“以神经内分泌拮抗剂为主的三大类或四大类药物的联合应用;亦就是利尿剂、ACEI、 β -受体阻滞剂的联合应用,必要时再加上地高辛”。通过中华医学会各种渠道的继续教育,这一根本概念的转变正在全国范围内逐步被接受。近几年来,应用 β -受体阻滞剂治疗慢性心衰已有多篇报道,所用制剂有美托洛尔、比索洛尔、卡维地洛和阿替洛尔。都是在利尿剂、ACEI 和地高辛的基础上加用。入选病例最大年龄达 84 岁。与常规治疗相比,结果均能改善临床心功能,还有报道 LVEF 上升,左室收缩末容积和舒张末容积缩小者。此外,有报道将环磷酸腺苷葡甲胺与美托洛尔合用治疗

难治性心力衰竭,以对抗美托洛尔初期的负性肌力作用。结果表明,加用环磷酸腺苷组疗效较优,不良反应较少。上述大多数报道都采用了随机、对照 (RCT) 和盲法设计,或者采用前瞻性的、随机、开放、盲终点 (PROBE) 设计。然而,未说明所采用的随机方案,很多亦未提供可比的基线资料。样本量往往偏小 (<100 例); 随访时间不够长 (<6 个月)。未说明退出、失访、不依从者的比例; 采用“意向治疗分析” (intention-to-treat analysis) 时是否仍纳入分析中; 以及缺乏事先设定的终点指标等, 因此, 在一定程度上影响结果的可靠性。

根据中国部分地区及上海市 1980、1990、2000 年 3 个年段非定群心衰住院患者的回顾性调查, 结果显示, 心衰治疗的药物各年段均以利尿剂、硝酸酯类和洋地黄类为主, 其中洋地黄的使用有下降趋势, 中国部分地区硝酸酯类的使用还有上升趋势, 2000 年占 53.0%; 而上海地区则占 74.4%。上海市 2000 年门诊心衰病例 1 次性横断面调查研究, 用药情况与上述相似, 硝酸酯类亦高达 77.5%。上海市住院心衰病例的调查发现, 硝酸酯类除少数兼用于心肌缺血治疗外, 主要是以心力衰竭治疗为目的。至于 ACEI 和 β 受体阻滞剂的应用虽有上升趋势, 但与治疗指南仍有差距。2000 年 ACEI 使用率, 中国部分地区与上海地区各为 40.4% 与 70.8%, 以上海地区增长迅速。 β -受体阻滞剂使用率中国部分地区与上海地区各为 19% 与 25%。令人惊异的是, 硝酸酯类的应用却是如此的广泛。早年虽有硝酸酯并胍屈嗪联合应用有利于慢性心衰的报道 (V-HeFT I 试验), 但以后的 V-HeFT II 试验未能证实。迄今为止, 亦无其他证据表明单用硝酸酯类治疗慢性心衰有益, 硝酸酯类又极易产生耐药性, 因此不宜用于慢性心衰的长期治疗, 可以短期应用以缓解症状。

关于慢性心衰的非药物治疗, 国内已有了报道。双心室同步起搏治疗慢性心衰伴室内传导延迟的患者, 国内包括香港地区已有 98 例报道, 其中北京阜外医院占 56 例; 香港大学玛丽医院占 20 例。心功能分级均为 NYHA III、IV 级。QRS 时限均 >0.12 s。随访时间从术后 3~7 d 到 3 个月、7 个月、12 个月和 21 个月不等。结果都能改善临床症状、LVEF 升高、6 min 步行距离增加, 左心室收缩末容积和舒张末容积缩小。香港地区的报道表明, 疗效为起搏依赖性, 停止起搏 1 个月后, 各指标均有不

同程度的下降。上述研究资料提示,对心功能为 NYHA II 级或 IV 级伴有室内传导阻滞的心衰患者,同步化双心室起搏能逆转左室重塑,改善心功能。另有报道,应用心房心室顺序起搏的生理型起搏器(DDD)治疗晚期慢性心衰 18 例,AV 间期调短至 100~150 ms;起搏器频率调整至 90~120 次/min。对照组 18 例,仅用药物治疗。结果显示,两组的生存时间、病死率、心功能分级和 LVEF、左室舒张末径缩小值均有显著差异,治疗组显著优于对照组。

2002 年 1 月公布了“慢性收缩性心力衰竭治疗建议”,这是第一个遵循循证医学原则撰写的“建议”。首先,强调了心衰治疗概念的根本性转变。

对具体每一类药物,首先阐述这类药物在心肌重塑中的作用,而不是药理作用和急性血液动力学变化。其次是临床试验的结果,必需病例数在 100 例以上、随访时间 6 个月以上,严格的随机、对照、双盲、有事先设定的硬终点和足够的统计把握度者才予纳入。然后是临床应用,要求切合临床实践、具体、明确。“指南”或“建议”的作用就是将临床试验的结果应用于临床实践。在过去 10 年中,心力衰竭临床试验的死亡率已下降了 46%,因此,目前最重要的就是,尽早地将“建议”应用于临床实践。

(收稿日期: 2003-07-15)

(本文编辑: 宁田海)

扩张型心肌病的诊断和治疗研究进展

杨英珍 王齐兵

扩张型心肌病(dilated cardiomyopathy, DCM)是一种以心脏[左心室和(或)右心室]扩大、心肌收缩功能障碍为主要特征的原因不明的心肌疾病,也是除冠心病和高血压以外导致心力衰竭的主要病因之一。其临床表现以进行性心力衰竭、心律失常、血栓栓塞甚或猝死为基本特征,可见于病程中任何阶段,至今尚无特异性治疗方法,预后极差,5 年生存率不及 50%^[1,2]。我国南京市 1992 年的一项调查研究发现,60 岁以下人口中的年发病率为 1.3/万^[2]。近年来,其发病率在我国有逐渐增高的趋势。因此,加强对 DCM 发病机制和临床诊疗研究,加深对 DCM 在基础与临床上进展的认识,对提高 DCM 诊治水平很有裨益。本文拟结合国外有关文献并就我国近年来特别是近 10 年来有关 DCM 的病因、发病机制、诊断及防治方面的主要研究进展做简要概述。

一、病因与发病机制研究

DCM 的病因和发病机制至今尚不十分清楚,可以是特发性、家族或遗传性、病毒感染和(或)免疫性、酒精性或中毒性。但已确认一些因素在发病中起重要作用,如肠道病毒感染、免疫机制以及遗传因素等^[1]。目前认为,在 DCM 的众多病因和发病

机制中,除主要与免疫介导(体液免疫、细胞免疫)及家族遗传因素有关外,以病毒感染(尤其是柯萨奇 B 病毒)致病毒性心肌炎的转化与导致和诱发本病关系最为密切,认为病毒持续感染对心肌组织的持续损害及其诱发的免疫介导的心肌组织损伤可能是重要致病原因和机制^[3-7]。最近,我们在 DCM 患者的心肌中也检测到有多病毒感染包括肠道病毒、腺病毒、巨细胞病毒、单纯疱疹病毒等,以及有肠道病毒蛋白 VP1 的存在^[8-10]。

传统上认为特发性 DCM 多为散发流行,但近年来临床上发现有群聚现象,通过家系调查及超声心动图对 DCM 患者亲属筛查证实,约 25%~30% 的 DCM 为家族性扩张型心肌病,后者可表现为不同基因多种突变产生的遗传异质性、遗传方式多样性以及临床表现型的多样性^[11]。根据中国期刊全文数据库近 10 年来文献检索结果,家族性 DCM 累计有 15 个家系 84 例发病,家族中最大累及 5 代成员,并表现为多样性遗传方式,说明 DCM 的发病存在有显著的遗传学基础。

二、诊断研究

迄今,WHO/ISFC 工作组先后于 1980 年、1995 年 2 次对心肌病进行定义和分类^[1]。我国也分别于 1987 年、1995 年及 1999 年举行的全国心肌炎心肌病研讨会上对心肌病的定义、分类和诊断标准进行过讨论和较大修订,并最终采纳 1996 年 WHO/

作者单位: 200032 上海, 复旦大学附属中山医院 上海市心血管病研究所 卫生部病毒性心脏病重点实验室