

扩张型心肌病发病机制和治疗的研究新动向

杨英珍 陈瑞珍

冠心病、高血压、心肌病在心血管疾病的发病中占据主导地位,也是导致心力衰竭的主要病因。近年,随着降压药物的大规模投入研究,高血压的有效治疗包括对靶器官的保护已见成效,冠状动脉介入技术的迅猛发展,又使千千万万的患者得到了及时有效的血管再通,挽救了更多的生命。然而心肌病尤其是扩张型心肌病(dilated cardiomyopathy DCM)的发病有上升趋势,预后极差,国外曾报道5年病死率约50.0%,国内报道2年病死率为41.2%、5年病死率为80.0%。近年来,随着血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)及 β 受体阻滞剂在慢性心力衰竭治疗中的广泛应用,国外报道DCM的预后已有较大改观,5年生存率达76.0%。最近复旦大学附属中山医院对1998年1月至2004年6月收治本院的280例DCM患者的临床资料进行回顾性调查发现,在不进行心脏移植情况下,患者5年生存率为65.3%。尽管抗心力衰竭、抗心律失常及预防血栓栓塞的抗凝治疗的有效药物合理及时的选用,使DCM的5年生存率有所上升,但对其治疗仍然维持在改善症状、预防并发症和阻止或延缓病情进展、提高生存率。之所以如此,主要是因为DCM的发病机制至今尚未完全阐明。

一、DCM发病机制研究进展

目前已知的DCM发病机制包括遗传因素、病毒持续感染、心肌抗原表位的自身免疫反应、机械压力和中毒等。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)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。近年,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。近有研究报道,当病毒感染的小鼠心肌细胞中过表达细胞因子抑制因子1(SOCS1)则会引起严重心肌炎或DCM并且死亡率很高,其机制可能是通过信号通路转换抑制了宿主细胞的抗病毒反应^[1]。

$\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交换上调, β 肾上腺素受体下调,肌浆网钙泵(SERCA)2 α 的表达改变均会使心肌细胞受损。近有报道,可遗传的心脏钠通道SCN5A突变会引起早期DCM^[2]。另对DCM的病理生理研究发现,理阿诺碱(Ryanodine)受体磷酸化异常可导致钙通道减少,改变了钙的转运从而引起心肌功能受损及多形性室速。

越来越多的证据显示凋亡在DCM的发生和发展中起着重要的作用,有学者认为凋亡引起心肌细胞的丢失是其发生的重要环节,而组织蛋白酶不但可致细胞的炎症坏死,还参与细胞凋亡的调控。我们的研究也发现,在DCM心肌组织中组织蛋白酶Cathepsin B1的表达明显增高,并且与正常心脏相比,DCM中凋亡的心肌细胞明显增多,同时凋亡细胞数量与DCM病变的严重程度呈正相关。

最近,我们利用基因芯片技术筛选纤维化相关基因时,发现ADAMTS1 mRNA在柯萨奇B病毒感染急性病毒性心肌炎小鼠中呈高表达。进一步研究显示随着病程的持续,炎症病变的减轻和心肌纤维化的进行性加重的同时,ADAMTS1 mRNA含量是进行性增加的。免疫组化结果显示ADAMTS1表达也是随心肌纤维化加重而进行性增加,并进一步显示其主要在心肌细胞胞浆内表达,因此推测病毒诱导心肌细胞内ADAMTS1表达增多,继而ADAMTS1可能通过调节ECM蛋白参与了病毒性心肌炎心肌纤维化导致DCM的发生。

另有研究报道,心肌细胞的扩张可能与肌肉LM蛋白突变有关^[3],也可能由于压力负荷超载使得葡萄糖合成酶3 β (GSK3 β)活性增加而发生心肌细胞的扩大。

二、DCM治疗研究进展

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

由于发病机制不完全清楚, DCM尚缺乏有效而特异的治療手段。常规治療主要包括 ACEI、血管紧张素 II 亚型 I (AT₁)受体拮抗剂、利尿剂、 β 受体阻滞剂、醛固酮拮抗剂以及维生素 K拮抗剂等, 预后仍然很差, 虽然心脏移植的成功已为该患者提供了很大的生存机会, 但受供体、费用、排异的限制, 并不能使更多的患者受益。同样, 左室辅助装置、心脏再同步治疗、置入性心脏复律除颤器 (ICD) 的应用, 也解决了部分临床问题, 但仍然存在这样那样的缺陷。

近年, 随着分子心脏病学研究的进展, 应用分子生物学手段治疗 DCM已成为该领域的热门话题。新近有报道, 利用腺相关病毒 (AAV) 将突变的受磷蛋白 (Phospholamban) 释放到心肌细胞, 可明显改善 DCM 仓鼠心功能^[1]。也有临床研究发现, β 干扰素不仅可以消除病毒, 而且明显改善心肌炎患者左心功能, 因此, 今后对于病毒性心肌炎后 DCM 患者, β 干扰素不失为一种新的治疗选择。

Badorf 和 Condorelli 的研究报道, 内皮细胞或内皮祖细胞与心肌细胞共培养时, 可分化成心肌细胞, 这些研究提示我们, 利用自体同源细胞替代治疗 DCM 将可能实现, 也为药物设计和治疗提供新的可能性。也有相继研究报道, 成年干细胞可能分化成心肌细胞、内皮细胞以及平滑肌细胞, 将骨髓细胞注射到心肌局部也可分化成心肌细胞^[4]。

基因和细胞组合治疗已经被应用, 成年细胞核通过自体细胞重组可产生组织相容性的胚胎干细胞用于修复基因的异常, 这些被修复的细胞可以分化成新的心肌细胞, 用来进行心肌细胞的移植, 为终末期心肌病的治疗提供新的可能。需要强调的一点是, 在胚胎干细胞用于临床患者的治疗前一定解决好伦理问题。

对于并发心力衰竭、冠状动脉搭桥或左室辅助

装置术后的患者, 可以考虑自体或异体骨骼肌成肌细胞移植, 该方法安全, 初步结果显示可明显改善心功能, 但却使房颤或室颤的发生率增加。

虽然这些研究很有创新性, 也为 DCM 的治疗提供了光明的前景。但上述各种细胞或分子水平的移植治疗是否能够达到预期效果尚存在很大争议。选择何种移植方式、心肌损伤后合适的移植时间、移植数量及最佳移植途径则是今后研究的方向。同时, 需要考虑是否存在细胞因子和 (或) 血管遗传因子的过表达导致移植安全性问题。

另一有趣的现象是, 肌凝蛋白结合蛋白 C 基因敲除鼠, 其纯合动物会引发严重 DCM, 而杂合动物其特征与人家族性肥厚型心肌病表现十分相似 (间隔不对称肥厚、心腔不扩大、心功能基本正常)^[5], 提示我们, 严重的基因突变可能使肥厚型心肌病向 DCM 转换, 但为什么会发生、肥厚型心肌病经过多长时间即会转变成 DCM 是值得探讨的新问题。

综上所述, DCM 发病机制及防治仍为今后至少 10 年内本领域的热点研究课题。

参 考 文 献

- 1 Knoll RH, Hoshijima M, Chien KR. Mechanism of dilated cardiomyopathy. *Drug Discovery Today: Disease Mechanism Cardiovascular diseases* 2004; 1: 31-36.
- 2 Eriksson U, Penninger J, Köpf M. Mechanisms of autoimmune heart disease. *Drug Discovery Today: Disease Mechanism Cardiovascular diseases* 2004; 1: 283-288.
- 3 Olson TM, Michels VV, Balke J, et al. Sodium channel mutation and susceptibility to heart failure and atrial fibrillation. *JAMA* 2005; 293: 447-454.
- 4 Akar FG, Tomaselli GF. Conduction abnormalities in nonischemic dilated cardiomyopathy: basic mechanisms and arrhythmic consequences. *TAM* 2005; 15: 259-264.
- 5 Lorenzen SD, Milt A, Stuyvers HJ, Keijsers HEDJ, et al. Young MLP deficient mice show diastolic dysfunction before the onset of dilated cardiomyopathy. *MCC* 2005; 39: 241-250.

(收稿日期: 2006-01-13)

(本文编辑: 徐静)

简述欧美有关诊断和治疗扩张型心肌病的建议

张寄南 曹克将

扩张型心肌病 (dilated cardiomyopathy DCM) 是导致心力衰竭 (心衰) 的主要原因, 在美国和欧洲,

甚至某些非洲国家占心衰病因的 50% 以上。美国现有心衰患者约 500 万, 每年新诊断 55 万。心衰的临床诊断一旦确定, 其 5 年存活率低于 30%。在美国, 心衰患者直接和间接花费近 280 亿美元/年, 它