主动脉弹性与肥厚型心肌病及其心肌纤维化的关系

陈凤梅　鲁星琴　姚亚丽

【摘要】 肥厚型心肌病是一种遗传性心肌病，是青少年运动性猝死的主要原因之一。心肌纤维化是肥厚型心肌病的主要病理改变，也是一种心血管危险因素。主动脉弹性与心血管疾病的发生、发展密切相关。肥厚型心肌病患者会出现主动脉弹性下降，而存在心肌纤维化的肥厚型心肌病患者的主动脉弹性下降更为明显。

【关键词】 肥厚型心肌病；心肌纤维化；主动脉弹性；主动脉僵硬；主动脉扩张
doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2020.04.004

肥厚型心肌病(HCM)是一种以心室肌非对称性异常肥厚为解剖特点的基因相关性心肌病，其基本特征为心肌非对称性肥厚，心肌质量增加，从而导致左心室血液充盈受阻、舒张期顺应性下降。组织学可见心肌细胞排列紊乱、小血管病变、瘢痕形成。超声心动图提示舒张期室间隔厚度达 15 mm，或与后壁厚度的比值≥1.3 有助于诊断。HCM 最常见的临床症状为劳力性呼吸困难和乏力，部分患者可有劳力性胸痛及与运动相关的晕厥甚至猝死。由于 HCM 患者的临床表现多样，探索其危险分层指标尤为重要，评估具有心源性猝死(SCD)高风险和不良预后的患者是一项挑战。

由于 HCM 的发病率和死亡率与病理性心肌肥厚密切相关，且后负荷增加是导致心室肥厚的潜在因素，主动脉弹性减退会使心脏后负荷增加，加重左心室肥厚，因此，HCM 的血管特征一直受到密切关注。通过延迟增强磁共振评估的心肌纤维化是心血管危险因素，可以作为危险分层工具，并且可能与 HCM 预后密切相关[1]。HCM 患者主动脉僵硬度增加导致其弹性减退，在存在心肌纤维化的 HCM 患者中，这种变化更明显[2]。主动脉弹性的改变可能是预测 HCM 患者危险分层的新参数，并能在一定程度上评估其预后，确定 HCM 及其心肌纤维化与主动脉弹性的相互关系、理解其病理生理学关联极为重要。

1　心肌纤维化是 HCM 的主要病理改变

HCM 和扩张型心肌病通常与心肌纤维化显著相关。心脏磁共振(CMR)因能更好地评价心肌肥厚和心肌纤维化而广泛应用于临床。心肌纤维化的特点是胶原代谢紊乱及间质和血管周围弥漫性胶原堆积[3]，从而引起心肌弹性下降，影响心输出量并导致供血障碍，最终导致心功能不全。中国心力衰竭诊断和治疗指南指出：CMR 中的延迟钆增强(LGE)和 T1 成像是评估心肌纤维化的首选影像检查[4]。LGE 的原理主要是对比剂在心肌细胞坏死、崩解和周围炎性反应等造成的间隙中排空延迟，与能正常排空的心肌形成对比，表现为低信号正常心肌中呈高信号的延迟强化灶[5]。大约在 2/3 的 HCM 患者中可通过 CMR 检测到心肌纤维化[6]。典型 LGE 通常发生在室间隔与右心室游离壁结合部或室间隔最厚区域，表现为片状、多灶状或团块状强化。LGE 可明确有无心肌纤维化以及心肌血流灌注异常，有助于评估患者的猝死风险，心肌纤维化与 SCD 风险呈正相关[7]。Chan 等[8]发现在那些被传统危险因素评估为低风险的 HCM 患者中，当 LGE 的心肌占左心室的比例超过 15%时，SCD 事件风险增加了 2 倍，5 年后 SCD 事件的发生率预计为 6%。通过 CMR 测量的 LGE 为预测传统危险因素判断为低风险的患者发生 SCD 事件提供了额外的信息。建立包括心肌纤维化在内的新 SCD 风险模型应该是 HCM 患者预防未来发生 SCD 事件

作者单位：730000　兰州大学第一医院心血管内科
通信作者：姚亚丽，E-mail：yaoyalifs@163.com

的主要策略[9]。

2 HCM 与主动脉弹性的关系

2.1 主动脉弹性减退存在于 HCM 患者中

主动脉具有弹性结构，通常受衰老、动脉粥样硬化、高血压和糖尿病等的影响，主动脉弹性特征包括主动脉僵硬度、主动脉张力、主动脉扩张性等，通过心室-动脉耦合的方式来决定左心室的功能，是心血管疾病的独立预后因素[10]。主动脉的几何形状、管壁的性质和压力、自主神经系统和血管内血流灌注共同决定了主动脉的弹性。主动脉顺应性和扩张性反映动脉整体僵硬度，主动脉僵硬度是反映主动脉组织结构完整性的基本生物力学参数，主动脉扩张性减低及僵硬度增加都将导致主动脉弹性减退。

主动脉弹性与心血管疾病的发生、发展密切相关。有研究发现，糖尿病、高血压和终末期肾功能衰竭患者的主动脉僵硬度高于对照组，是独立的预后因素之一[11]。在老年住院患者[12]和一般人群中[13]，主动脉僵硬度增加的预后意义也得到证实。Zachariah 等[14]报道，成年 HCM 患者的主动脉僵硬度高于对照组，主动脉僵硬度的增加可能导致左心室更加肥厚，从而导致更多的临床事件。Yousefzai 等[15]报道 HCM 患者中主动脉扩张率为 9%，伴有主动脉扩张的 HCM 患者发生不良事件的风险更高，HCM 患者可出现主动脉弹性的减退。

2.2 HCM 患者主动脉弹性减退的影像学评估

2.2.1 超声心动图 Vizzardi 等[16]通过超声心动图评估了 HCM 患者的主动脉内径和弹性特征。在舒张末期于主动脉窦、窦管交界处、管束和主动脉弓水平测量主动脉内径。通过超声心动图于左心室长轴切面主动脉瓣上 3 cm 处获取升主动脉的 M 型运动曲线，在同步记录心电图的 R 波波峰测量其舒张期内径(AOD)，在主动脉壁前向运动达最大幅度时测量其收缩期内径(AOS)，并计算主动脉弹性指数。结果表明，与健康志愿者相比，HCM 患者的主动脉内径增宽，主动脉弹性受损。在主动脉弹性方面，该研究与 Gavallér 等[17]的观点一致，而在主动脉内径方面，这与之前的研究结果并不完全一致。Boonyasirinant 等[2]发现 HCM 患者和对照组之间经 CMR 测量的主动脉内径没有统计学差异。Jain 等[18]发现在主动脉窦水平主动脉扩张的比例与普通人群相似，而 Vizzardi 等[16]研究表明在窦管交界处和主动脉弓水平主动脉内径均明显增宽。

2.2.2 CMR Boonyasirinant 等[2]用 CMR 测量 35 例对照组和 100 例 HCM 患者的脉搏波传导速度(PWV，反应主动脉僵硬度)，结果表明与健康对照组相比，HCM 患者主动脉僵硬度增加，且 CMR 的 LEG 中有心肌纤维化的 HCM 患者的 PWV 高于无心肌纤维化的 HCM 患者。HCM、心肌纤维化程度和主动脉僵硬度之间的关系尚有待进一步研究。CMR 对 HCM 的评估作用已经在精确评估左心室质量、功能和心肌纤维化等方面得到了证实。此外，使用速度编码磁共振成像测量的 PWV 能够进一步提供关于血管弹性的信息，提高了 CMR 在 HCM 评估中的价值，并提供了风险分层的重要工具，这是其他单一成像模式无法提供的。

3 HCM 患者主动脉弹性减退的机制

主动脉弹性的改变与动脉壁胶原含量的增加[17]及其三维结构的重构有关[19]。对于这种血管功能障碍的确切病因尚不确定，可能的病因包括以下几个方面。(1)神经激素紊乱：神经激素可能通过左心室压力的升高导致肾素-血管紧张素-醛固酮系统和去甲肾上腺素系统激活，血管紧张素和去甲肾上腺素可进一步导致血管收缩。(2)内皮功能障碍：血管内皮具有多种生理功能[20]，其中最重要的是选择性屏障作用和内分泌作用，内皮功能障碍通过影响其合成释放的内皮源性舒张因子，导致血管痉挛，影响血管舒张。(3)左心室压力感受器反射异常：HCM 患者也可能存在左心室压力感受器刺激异常，导致不适当的血管舒张。(4)HCM 特有的主动脉壁纤维化：HCM 的主动脉壁纤维化可能是主动脉弹性改变的原因之一。(5)转化生长因子-β(TGF-β)调节异常：TGF-β 调节异常导致主动脉壁弹性纤维结构紊乱，引起主动脉扩张。TGF-β 是一种参与心肌纤维化的细胞因子，介导心脏成纤维细胞的激活和细胞外基质的合成[21-22]。TGF-β 在 HCM 患者中表达增多，且与 HCM 患者预后不良相关[23]，HCM 患者中主动脉弹性的改变可能与 TGF-β 的表达有关。(6)遗传因素：主动脉僵硬有独立于传统心血管危险因素的遗传原因[24]，主动脉扩张也是家族遗传的表现之一；同样，HCM 是一种以心肌纤维结构紊乱为特征的遗传性疾病。这提示心肌和主动脉壁的结构变化有共同的机制，为同

一疾病的不同表型[25]。(7)其他：另一种可能的解释是，主动脉弹性改变是动脉粥样硬化的结果，这在 HCM 患者中并不少见。

4　评估 HCM 患者主动脉弹性的意义

4.1　主动脉弹性减退可能是 HCM 危险分层的新参数

HCM 是青年和运动员 SCD 最常见的原因，埋藏式心脏复律除颤器(ICD)能有效预防猝死的发生。预测高危风险的传统因素包括：曾经发生过心跳骤停、一级亲属中有 1 例或多例 HCM 发生猝死、左心室严重肥厚(≥30 mm)、动态心电图检查发现反复非持续性室性心动过速、运动时出现低血压、不明原因晕厥。确定具有猝死高风险的患者是临床工作的重点。心室后负荷的一个关键驱动因素是血管僵硬，心室后负荷过重可以增加心室壁应力，导致心肌肥厚[26]。在 HCM 患者中，主动脉僵硬度的增加引起主动脉弹性下降，这是导致心室肥厚的原因之一，并可加重症状并影响预后[16]。主动脉僵硬可能会给已经肥厚的心室增加额外的负担，从而损害心室-动脉耦合，进一步影响左心室的功能。左心室肥厚严重程度和流出道梗阻是主动脉僵硬度的主要决定因素，血管功能异常是运动过程中低血压反应的表现之一，这可能是 HCM 患者危险分层的新参数[25]。此外，大量临床证据表明心肌纤维化也是心血管危险因素，是引起心律失常及猝死的病理基础。通过 CMR 检测到的具有心肌纤维化的 HCM 患者的恶性心律失常及猝死的发生率增加[14,27]，且主动脉弹性减退更明显。主动脉弹性减退可能是 HCM 危险分层的潜在的重要参数，值得深入研究。

4.2　HCM 患者主动脉弹性减退可能提示预后不良

HCM 患者的预后与其室壁厚度、房室腔大小、流出道梗阻、猝死家族史及生物标志物等有关。主动脉弹性减退可引起脉压增加、左心室后负荷增加和左心室肥厚，从而可能导致心功能受损[28]。同样，较低的舒张压也会引起冠状动脉灌注的减少。Austin 等[29]以 PWV 为指标研究了 HCM 患者的运动能力与主动脉僵硬度之间的关系，并证明两者之间呈负相关，主动脉僵硬度是 HCM 患者峰值摄氧量的独立预测因子，提示主动脉僵硬度可能在评估 HCM 患者的症状中发挥作用。左心室肥厚、舒张功能障碍或左心室流出道梗阻程度相似的 HCM 患者的运动能力通常存在显著差异[30]。因此，尚有额外的、未被充分认识的因素影响这些患者的运动能力，这可能是由主动脉弹性受损和血管功能受限导致。主动脉弹性减退可能通过心输出量不足和运动期间骨骼肌灌注减少而导致运动能力受限，这可能进一步影响预后。在 HCM 患者中，LGE 检测的心肌纤维化被认为是 SCD 的标志之一，而主动脉僵硬度与心肌纤维化存在相关性，由此推测在这些患者中主动脉僵硬所致的弹性减退可能也与较差的预后有关。

主动脉弹性减退可作为 HCM 的临床危险因素并与患者预后相关。HCM 患者中主动脉弹性减退的原因及其与心肌纤维化的关系和对临床结局的影响尚需进一步研究。

参　考　文　献

[1] Sara L. Myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy: what remains to be proven[J]. Arq Bras Cardiol, 2019, 112(3): 290-291.

[2] Boonyasirinant T, Rajiah P, Setser RM, et al. Aortic stiffness is increased in hypertrophic cardiomyopathy with myocardial fibrosis: novel insights in vascular function from magnetic resonance imaging[J]. J Am Coll Cardiol, 2009, 54(3): 255-262.

[3] Gyöngyösi M, Winkler J, Ramos I, et al. Myocardial fibrosis: biomedical research from bench to bedside[J]. Eur J Heart Fail, 2017, 19(2): 177-191.

[4] 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组，中国医师协会心力衰竭专业委员会，中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018[J]. 中华心力衰竭和心肌病杂志, 2018, 2(4): 196-225.

[5] Kido T, Kido T, Nakamura M, et al. Three-dimensional phase-sensitive inversion recovery sequencing in the evaluation of left ventricular myocardial scars in ischemic and non-ischemic cardiomyopathy: comparison to three-dimensional inversion recovery sequencing[J]. Eur J Radiol, 2014, 83(12): 2159-2166.

[6] Quarta G, Aquaro GD, Pedrotti P, et al. Cardiovascular magnetic resonance imaging in hypertrophic cardiomyopathy: the importance of clinical context[J]. Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 2018, 19(6): 601-610.

[7] Briasoulis A, Mallikethi-Reddy S, Palla M, et al. Myocardial fibrosis on cardiac magnetic resonance and cardiac outcomes in hypertrophic cardiomyopathy: a meta-analysis[J]. Heart, 2015, 101(17): 1406-1411.

[8] Chan RH, Maron BJ, Olivotto I, et al. Prognostic value of quantitative contrast-enhanced cardiovascular magnetic resonance for the evaluation of sudden death risk in patients

with hypertrophic cardiomyopathy[J]. Circulation, 2014, 130(6):484-495.

[9] Bittencourt MI, Cader SA, Araújo DV, et al. Role of myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review and updated meta-analysis of risk markers for sudden death[J]. Arq Bras Cardiol, 2019, 112(3):281-289.

[10] Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis[J]. J Am Coll Cardiol, 2010, 55(13):1318-1327.

[11] Sethi S, Rivera O, Oliveros R, et al. Aortic stiffness: pathophysiology, clinical implications, and approach to treatment[J]. Integr Blood Press Control, 2014, 23(7):29-34.

[12] Sutton-Tyrrell K, Najjar SS, Boudreau RM, et al. Elevated aortic pulse wave velocity, a marker of arterial stiffness, predicts cardiovascular events in well-functioning older adults[J]. Circulation, 2005, 111(25):3384-3390.

[13] Willum-Hansen T, Staessen JA, Torp-Pedersen C, et al. Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population[J]. Circulation, 2006, 113(5):664-670.

[14] Zachariah JP, Johnson PK, Colan SD. Aortic stiffness in youth with hypertrophic cardiomyopathy genotype[J]. Pediatr Cardiol, 2016, 37(5):932-937.

[15] Yousefzai R, Agarwal A, Fuad Jan M, et al. Hypertrophic cardiomyopathy with aortic dilation: a novel observation[J]. Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 2017, 18(12):1398-1403.

[16] Vizzardi E, Sciatti E, Bonadei I, et al. Elastic aortic properties in hypertrophic cardiomyopathy: a single center echocardiographic evaluation[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2014, 18(21):3251-3255.

[17] Gavallér H, Sepp R, Csanády M, et al. Hypertrophic cardiomyopathy is associated with abnormal echocardiographic aortic elastic properties and arteriograph-derived pulse-wave velocity[J]. Echocardiography, 2011, 28(8):848-852.

[18] Jain R, Helms A, Day SM, et al. Prevalence of aortic dilation in hypertrophic cardiomyopathy[J]. Am J Cardiovasc Dis, 2013, 3(2):79-84.

[19] Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications[J]. Eur Heart J, 2006, 27(21):2588-2605.

[20] Jamwal S, Sharma S. Vascular endothelium dysfunction: a conservative target in metabolic disorders[J]. Inflamm Res, 2018, 67(5):391-405.

[21] Purnomo Y, Piccart Y, Coenen T, et al. Oxidative stress and transforming growth factorβ1-induced cardiac fibrosis[J]. Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets, 2013, 13(2):165-172.

[22] Guo Y, Wu X, Zheng X, et al. Usefulness of preoperative transforming growth factor-beta to predict new onset atrial fibrillation after surgical ventricular septal myectomy in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy[J]. Am J Cardiol, 2017, 120(1):118-123.

[23] Ayça B, Sahin I, Kucuk SH, et al. Increased transforming growth factor-β levels associated with cardiac adverse events in hypertrophic cardiomyopathy[J]. Clin Cardiol, 2015, 38(6):371-377.

[24] Logan JG, Engler MB, Kim H. Genetic determinants of arterial stiffness[J]. J Cardiovasc Transl Res, 2015, 8(1):23-43.

[25] Badran HM, Soltan G, Faheem N, et al. Aortic biomechanics in hypertrophic cardiomyopathy[J]. Glob Cardiol Sci Pract, 2015, 2015(2):27.

[26] Chirinos JA, Segers P, Gillebert TC, et al. Arterial properties as determinants of time-varying myocardial stress in humans[J]. Hypertension, 2012, 60(1):64-70.

[27] Hen Y, Iguchi N, Utanohara Y, et al. Prognostic value of late gadolinium enhancement on cardiac magnetic resonance imaging in japanese hypertrophic cardiomyopathy patients[J]. Circ J, 2014, 78(4):929-937.

[28] Baykan AO, Gür M, Yüksel Kalkan G, et al. Assessment of myocardial performance index and its association with aortic elasticity in patients with ascending aortic aneurysm[J]. Turk Kardiyol Dern Ars, 2016, 44(2):114-122.

[29] Austin BA, Popovic ZB, Kwon DH, et al. Aortic stiffness independently predicts exercise capacity in hypertrophic cardiomyopathy: a multimodality imaging study[J]. Heart, 2010, 96(16):1303-1310.

[30] Boutouyrie P, Laurent S, Briet M. Importance of arterial stiffness as cardiovascular risk factor for future development of new type of drugs[J]. Fundam Clin Pharmacol, 2008, 22(3):241-246.

(收稿:2019-11-01 修回:2020-04-13)

(本文编辑:丁媛媛)