

中国扩张型心肌病诊断和治疗指南*

中华医学会心血管病学分会、中国心肌炎心肌病协作组

前言

扩张型心肌病(dilated cardiomyopathy, DCM)是引起心力衰竭(心衰)、心律失常和猝死的常见疾病之一。1985年美国Olmsted县的流行病学调查DCM患病率为36.5/10万^[1]。2002年中国分层整群抽样调查9个地区8080例正常人群,DCM患病率约为19/10万^[2]。1990年欧洲报道DCM的5年病死率为15%~50%^[3]。2014年中国一项报道显示,767例DCM随访52个月病死率为42.24%^[4],给社会和家庭带来沉重负担。

1995年世界卫生组织(WHO)/国际心脏病学会联合会(ISFC)将心肌病定义为伴有心肌功能障碍的心肌疾病,并分为原发性和继发性2类^[5]。2007年,中国从事心肌炎心肌病工作的专家组参考1995年WHO/ISFC和2006年美国心脏病协会(AHA)^[6]的主要文件,制定了《心肌病诊断与治疗建议》^[7]。近10年来,中国《心肌病诊断与治疗建议》在我国心肌病临床医疗和科学研究中发挥了重要作用。在国家十二五支撑项目的支持下,中国心肌炎心肌病协作组(简称协作组)开展了病毒性心肌炎(viral myocarditis, VMC)与DCM的前瞻性研究。协作组在2007年《心肌病诊断与治疗建议》中DCM部分的基础上,引用国内外临床研究资料,借鉴国外指南和科学声明的优点进行本指南的制定。

在中华医学会心血管病学分会心衰学组的领导下,2016年4月协作组拟定撰写DCM诊断和治疗指南,经过反复讨论后确定了4个核心问题:①指南撰写的总体原则;②DCM的定义与病因分类;③DCM的生物标记物与病因诊断;④DCM的治疗原则与方法。协作组针对以上问题制定了具体的文献检索及评价策略,对筛选出的文献进行综合评价。检索的文献库包括美国生物医学文献数据库(PubMed)、万方数据知识服务平台、中国知识资源总库(CNKI),纳入随机临床试验、队列前瞻性研究、生物标记临床检测研究等资料开展有针对性

的分析,并进行文献荟萃分析。指南提出的推荐意见是在系统评估基础上由协作组专家讨论形成,当意见出现分歧时,在充分考虑不同意见的基础上接受多数专家的共识。

指南制定过程中,采用网络书面交流和会议讨论相结合,在国内学术会议期间举行讨论会,避免与厂商产生利益冲突。本指南的推荐类别和级别定义借鉴欧美心衰指南^[8-9],具体描述如下:

I类:已证实和(或)一致公认有益、有用和有效的治疗或操作,推荐使用;

II类:有用和(或)有效的证据尚有矛盾或存在不同观点的治疗或操作;

IIa类:有关证据和(或)观点倾向于有用和(或)有效,应用这些治疗或操作是合理的;

IIb类:有关证据和(或)观点尚不能充分证明有用和(或)有效,可考虑应用。

III类:已证实和(或)一致公认无用和(或)无效,并对一些病例可能有害的治疗或操作,不推荐使用。

本指南对证据级别水平定义表述如下:

证据水平A:证据依据多项随机临床试验或荟萃分析;

证据水平B:证据基于单项随机临床试验或多项非随机对照研究;

证据水平C:仅为专家共识意见和(或)基于小规模研究、回顾性研究和注册研究结果。

1 扩张型心肌病的定义与病因分类

1.1 扩张型心肌病的定义

DCM是一种异质性心肌病,以心室扩大和心肌收缩功能降低为特征,发病时除外高血压、心脏瓣膜病、先天性心脏病或缺血性心脏病等^[5]。DCM的临床表现为:心脏逐渐扩大、心室收缩功能降低、心衰、室性和室上性心律失常、传导系统异常、血栓栓塞和猝死。

1.2 扩张型心肌病的病因分类

伴随着分子遗传学的发展,新的分类方案基于遗传学将心肌病分为2组:原发性和继发性。

1.2.1 原发性DCM

家族性DCM(familial dilated cardiomyopathy, FDCM):约60%FDCM患者显示与DCM相关的60个基因之一的遗传学改变,其主要方式为

* 基金项目:国家十二五支撑计划(No:2011BAI11B23)
通信作者:廖玉华, E-mail: liaoyh27@163.com; 袁璟, E-mail: yhelen13@163.com; 汪朝晖, E-mail: wuxiaohongtian@163.com
作者单位:华中科技大学同济医学院附属协和医院、心血管病研究所、生物靶向治疗教育部重点实验室(武汉, 430022)
doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2018.05.001

常染色体遗传。

获得性 DCM: 指遗传易感与环境因素共同作用引起的 DCM。

特发性 DCM: 原因不明, 需要排除全身性疾病, 据文献报道约占 DCM 的 50%。基于国内基层医院诊断条件限制, 建议保留此诊断类型。

1.2.2 继发性 DCM 指全身性系统性疾病累及心肌, 心肌病变仅是系统性疾病的一部分。

2 扩张型心肌病的生物标记物

DCM 病因诊断的生物标记物包括遗传标记物

和免疫标记物。

2.1 DCM 遗传标记物

二代测序技术(next generation sequencing, NGS)是近年出现的一项革命性测序技术, 价效比适中, 且彻底摆脱了传统测序通量低的缺点。一些平台已经建立商业化心脏 NGS 检测设备, 作为公共平台用于检测 FDCM 的基因。DCM 仍然归类于与许多基因相关的病理学和存在不同遗传方式的复合疾病, FDCM 的主要遗传标记物见表 1^[10]。

表 1 FDCM 的主要相关基因频率
Table 1 Major genetic markers of FDCM

基因	定位	蛋白	频率/%
TTN	Sarcomere	Titin	25-30
LMNA	Nucleus	Lamin A/C	10-15
MYH7	Sarcomere	β -Myosin heavy chain	5-10
MYH6	Sarcomere	α -Myosin heavy chain	5-10
TNNT2	Sarcomere	Cardiac troponin T	5-10
ACTC1	Sarcomere	Cardiac actin	5-10
BAG3	Co-chaperones	Athrogenone 3	1-5
DSP	Desmosome	Desmoplakin	1-5
MYBPC3	Sarcomere	Myosin-binding protein C	1-5
RBM20	Regulator of mRNA splicing	RNA-binding protein 20	1-5
SCN5A	Ion channel	Sodium channel	1-5
TPM1	Sarcomere	α -Tropomyosin	1-5

未列入频率<1%的基因。

2.2 DCM 免疫标记物

抗心肌抗体(anti-heart autoantibody, AHA)是机体产生的针对自身心肌蛋白分子抗体的总称, 常见的 5 种抗体为: 抗线粒体腺嘌呤核苷异位酶(ANT)抗体(即抗线粒体 ADP/ATP 载体抗体)、抗肾上腺素能 β_1 受体(β_1 AR)抗体、抗胆碱能 M_2 受体(M_2 R)抗体、抗肌球蛋白重链(MHC)抗体和抗 L-型钙通道(L-CaC)抗体。这些抗体均具有致病作用。AHA 检测阳性反映患者体内存在自身免疫损伤, 常见于 VMC 及其演变的 DCM 患者^[11]。

3 扩张型心肌病的影像学检查

3.1 超声心动图检查

超声心动图(ultrasound cardiogram, UCG)检查: UCG 是诊断和评估 DCM 常用重要检查方法^[12-15](I 类推荐)。主要表现为:

①心脏扩大: 早期左心室扩大, 后期各心腔均有扩大、常合并有二尖瓣和三尖瓣反流、肺动脉高压。

②左室壁运动减弱: 绝大多数左室壁运动弥漫性减弱、室壁相对变薄, 可合并右室壁运动减弱。

③左室收缩功能下降: 左室射血分数(LVEF) < 45%, 左室短轴缩短率(LVFS) < 25%; 合并有右室收缩功能下降时, 三尖瓣环位移距离(TAPSE) < 1.7 cm、右室面积变化分数(FACS) < 35%。

④其他: 附壁血栓多发生在左室心尖部。

3.2 心脏磁共振检查

心脏磁共振(cardiac magnetic resonance, CMR)检查: CMR 平扫与延迟增强成像(late gadolinium enhancement, LGE)技术不仅可以准确检测 DCM 心肌功能, 而且能清晰识别心肌组织学特征(包括心脏结构、心肌纤维化瘢痕、心肌活性等), 是诊断和鉴别心肌疾病的重要检测手段, LGE+T1 mapping(定性)+ECV(定量)技术在识别心肌间质散在纤维化和心肌纤维化定量方面更有优势, 对 DCM 风险的评估及预后的判断具有重要价值^[16-18](I 类推荐)。

3.3 胸部 X 线检查

心影向左侧或双侧扩大, 心胸比 > 0.5。常伴有肺淤血、肺水肿、肺动脉高压或胸腔积液等表现(I 类推荐)。

3.4 心电图检查

心电图、动态心电图是常用检查方法。可见多种心电异常(如各类期前收缩、心房颤动、传导阻滞及室性心动过速等); 此外还有 ST-T 改变、低电压、R 波递增不良, 少数可见病理性 Q 波, 多系心肌广泛纤维化所致, 但需与心肌梗死相鉴别(I 类推荐)。

3.5 冠状动脉造影检查

冠状动脉(冠脉)造影/CT 血管成像(CTA)检查主要用于排除缺血性心肌病(ICM)(I 类推荐)。

3.6 心脏放射性核素扫描检查

放射性核素扫描(ECT)检查:核素血池扫描可见舒张末期和收缩末期左心室容积增大,LVEF降低。运动或药物负荷心肌显像可用于排除冠脉疾病引起的ICM。

3.7 心内膜心肌活检

DCM心肌病变主要是心肌纤维化,心内膜心肌活检和组织病理学检查有助于心肌病的病因诊断与鉴别诊断。

4 扩张型心肌病的诊断标准

4.1 临床诊断标准

DCM的临床诊断标准为具有心室扩大和心肌收缩功能降低的客观证据:①左心室舒张末内径(LVEDd) >5.0 cm(女性)和LVEDd >5.5 cm(男性)(或大于年龄和体表面积预测值的117%,即预测值的2倍SD+5%);②LVEF $<45\%$ (Simpsons法),LVFS $<25\%$ ^[7];③发病时除外高血压、心脏瓣膜病、先天性心脏病或缺血性心脏病^[5]。

4.2 病因诊断

4.2.1 家族性 DCM 符合 DCM 临床诊断标准,具备下列家族史之一者即可诊断:①一个家系中(包括先证者)在内有 ≥ 2 例 DCM 患者;②在 DCM 患者的一级亲属中有尸检证实为 DCM,或有不明原因的 50 岁以下猝死者^[7]。推荐开展 DCM 遗传标记物检测,为 DCM 基因诊断提供证据^[19-21](**I 类推荐**)(具体防治详见 7.1);FDCM 患者中 AHA 的阳性检出率为 60%^[22],推荐常规检测 AHA(**I 类推荐**)。

推荐理由:近年关于 DCM 发病机制分类的研究表明,肌联蛋白(TTN)基因是 FDCM 的主要诊断基因(约占 30%~35%),核纤层蛋白 A/C(LMNA)是 FDCM 的第 2 个常见基因(约占 10%~15%),另几个 DCM 相关基因约占 5%~10%,其他遗传改变如拷贝数变异与 DCM 相关的病例较罕见(表 1)^[19-21]。部分原因不明的 FDCM 与下列因素有关^[7]:①除家族史外,尚无临床或组织病理学标准用以识别 DCM 患者是否为家族性,是否会遗传;②由于疾病表型与年龄相关的外显率,或未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;③DCM 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,同一家族的不同基因突变也可能导致不同的临床表型,除患者的生活方式和环境因素可导致该病的表型变异外,修饰基因也可能起了重要作用。60%的 FDCM 患者被检出 AHA 阳性^[22]。

4.2.2 获得性 DCM 我国常见的获得性 DCM 有如下几种类型^[7]:

免疫性 DCM:符合 DCM 临床诊断标准,血清免疫标志物 AHA 检测为阳性,或具有以下 3 项中的一项证据:①存在经心肌活检证实有炎症浸润的 VMC 病史;②存在心肌炎自然演变为心肌病的病史;③肠病毒 RNA 的持续表达。对于心脏扩大的

心衰患者,推荐常规检测 AHA,可提供 DCM 免疫诊断、指导选择针对性治疗策略和预测 DCM 猝死和死亡风险^[23-29](**I 类推荐**)(具体防治详见 7.3)。

推荐理由:AHA 是机体产生的针对自身心肌蛋白分子抗体的总称。抗体产生机制主要是病毒感染诱导机体 T 细胞亚群异常激活,促使 B 细胞产生 AHA,通常表现为肠病毒 RNA 持续表达,Th17 和 Th2 异常激活及其细胞因子(IL-17 和 IL-4)持续升高,辅助 B 细胞产生 AHA 介导心肌损害,导致患者心脏扩大、心衰和心律失常。1996 年 Hoebcke^[23]应用分子模拟技术分析发现病毒蛋白与心肌蛋白之间具有高度同源性,推进了 VMC 和 DCM 患者 AHA 的研究。抗 ANT 抗体、抗 β_1 AR 抗体、抗 M_2 R 抗体、抗 MHC 抗体等被公认为免疫学标志物^[24]。2011 年廖玉华等^[25-26]发现 DCM 患者抗 L-CaC 抗体可以引起室性心律失常及猝死,并阐明了其作用机制。2014 年浦介麟等^[27]的临床研究证实,对 DCM 组(732 例)和对照组(834 例)随访 52 个月,DCM 患者抗 L-CaC 抗体阳性组总病死率(5.87%:1.20%, $P<0.001$)、全因死亡率(9.27%:0%, $P=0.034$)和猝死率(12.75%:0%, $P=0.001$)均显著高于对照组;对 2062 例慢性心力衰竭(CHF)患者和 824 例对照人群随访 36 个月,死亡的 379 例 CHF 患者中 DCM 组 164 例、ICM 组 215 例,其中 DCM 组的猝死率为 40.37%,ICM 组为 39.07%,DCM 组和 ICM 组抗 β_1 AR 抗体阳性患者的猝死率(8.1%和 8.25%)均显著高于对照组(2.2%)(P 均 <0.01)^[28]。中国的一项 DCM 荟萃分析^[29]显示,AHA 对于 DCM 早期诊断具有较高的敏感性及特异性。抗 L-CaC 抗体和抗 β_1 AR 抗体阳性对 CHF 死亡和 DCM 猝死有独立预测价值。

酒精性心肌病(alcoholic cardiomyopathy, ACM):符合 DCM 临床诊断标准,长期大量饮酒(WHO 标准:女性 >40 g/d,男性 >80 g/d,饮酒 >5 年),既往无其他心脏病病史,早期发现并戒酒 6 个月后 DCM 的临床症状得到缓解。饮酒是导致心功能损害的独立因素,建议戒酒 6 个月后再作临床状态评价(具体防治详见 7.4)。

围生期心肌病(peripartum cardiomyopathy, PPCM):符合 DCM 临床诊断标准,多发生于妊娠期的最后 1 个月或产后 5 个月内(具体防治详见 7.5)。AHA 在 46%~60%的 PPCM 患者中检测为阳性^[30-31],推荐常规检测嗜心肌病毒和 AHA(**I 类推荐**)。

心动过速性心肌病(tachycardiomyopathy, TCM):符合 DCM 临床诊断标准,具有发作时间 \geq 每天总时间的 12%~15%的持续性心动过速,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,心室率多 >160 次/min,少数可能只有 110~120 次/min,其与个体差异有关(具体防治详见 7.7)。

4.2.3 特发性 DCM 符合 DCM 临床诊断标准,病因不明。AHA 在 41%~85%特发性 DCM 患者中被检测为阳性^[29],推荐检测 AHA(**I 类推荐**)。

4.2.4 继发性 DCM 我国常见有以下几种类型^[7]：

①自身免疫性心肌病：符合 DCM 临床诊断标准，具有系统性红斑狼疮、胶原血管病或白塞氏病等证据。

②代谢内分泌性和营养性疾病继发的心肌病：符合 DCM 临床诊断标准，具有嗜铬细胞瘤、甲状腺疾病、肉毒碱代谢紊乱或微量元素(如硒)缺乏导致心肌病等证据。

③其他器官疾病并发心肌病：如尿毒症性心肌病、贫血性心肌病或淋巴瘤浸润性心肌病等，符合 DCM 临床诊断标准。

4.3 早期诊断线索与筛查^[32]

对于 FDCM 患者的家族成员和急性 VMC 心衰患者的追踪观察有助于 DCM 的早期诊断(**II a 类推荐**)。早期诊断路径：(1)出现不明原因的心脏结构和(或)功能变化，具有以下之一者：①左心室扩大但 LVEF 正常：LVEDd>年龄和体表面积预测值的 2 倍 SD+5%，②LVEF 45%~50%，③心电传导异常；(2)检测出与心肌病变有关的基因变异；(3)血清 AHA 检测为阳性^[26-32]；(4)CMR 与 LGE 检查显示心肌纤维化。

推荐理由：国内外文献显示，AHA 在 41%~85% 的特发性 DCM^[29]、60% 的 FDCM^[22] 和 46%~60% 的 PPCM 患者中被检出阳性^[30-31]，2016 年 1 月欧洲心脏病学会(ESC)将 AHA 列为 DCM 早期筛查标记物^[32]。国内荟萃分析的 37 项研究(包括 2278 例 DCM 患者和 2325 名健康人群)结果显示，AHA 诊断 DCM 的敏感性和特异性分别为 0.69 和 0.88，其中抗 ANT 抗体为 0.71 和 0.94、抗 β_1 AR 抗体为 0.68 和 0.86、抗 M₂R 抗体为 0.47 和 0.92、抗 MHC 抗体为 0.72 和 0.89、抗 L-CaC 抗体为 0.77 和 0.75^[29]。中国多项临床观察性研究证实，抗 L-CaC 抗体和抗 β_1 AR 抗体阳性对 CHF 患者死亡和 DCM 患者猝死具有独立预测价值^[26-28]。

5 扩张型心肌病的治疗原则

DCM 的防治宗旨是阻止基础病因介导心肌损害，有效控制心衰和心律失常，预防猝死和栓塞，提高患者的生活质量及生存率。国内多中心临床试验资料将 DCM 分为 3 期，即早期阶段(NYHA 心功能 I 级)、中期阶段(心功能 II~III 级)和晚期阶段(心功能 IV 级)^[33]。DCM 初次诊断时患者的心功能状态各异，DCM 的早期诊断和治疗可明显改善患者预后。

6 扩张型心肌病的药物与非药物治疗

6.1 心衰的药物治疗^[7-9,34]

6.1.1 早期阶段 应针对 DCM 病因治疗(如免疫性 DCM 的免疫学治疗)(*见 6.5*)；针对心室重构进行早期药物干预，包括 β 受体阻滞剂和血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)/血管紧张素受体拮抗剂

(ARB)，可减少心肌损伤和延缓病变发展，显著改善成年人心衰患者和 DCM 患者的预后^[35-36]。

6.1.2 中期阶段 针对心衰病理生理机制的三大系统(交感神经系统、肾素-血管紧张素-醛固酮系统、利钠肽系统)的异常激活，采用三大类神经激素拮抗剂[β 受体阻滞剂、ACEI/ARB/血管紧张素受体-脑啡肽酶抑制剂(ARNI)、醛固酮受体拮抗剂(MRA)]治疗被证实能够降低心衰患者的患病率和病死率。

①存在体液潴留的患者应限制盐的摄入和合理使用利尿剂^[34](**I 类推荐, C 级证据**)。利尿剂通常从小剂量开始，如氢氯噻嗪 25 mg/d、呋塞米 10~20 mg/d、托拉塞米 10~20 mg/d 等，根据尿量口服补充氯化钾，或用复方盐酸阿米洛利 1~2 片/d；并逐渐增加剂量直至尿量增加，体重每天减轻 0.5~1.0 kg，体液潴留症状消失后，提倡长期间断使用利尿剂。伴低钠血症的心衰患者给予口服托伐普坦 7.5~15.0 mg/d，排水不排钠。使用利尿剂治疗疗效欠佳患者推荐超滤治疗清除体液潴留。

②所有无禁忌证者都应积极使用 ACEI/ARB(**I 类推荐, A 级证据**)，或 ARNI 沙库巴曲缬沙坦钠片(**I 类推荐, B 级证据**)，它们均能降低心衰患者的发病率和病死率。推荐证据来源分别为：ACEI：CONSENSUS、SOLVD 和 SAVE 试验^[37-39]；ARB：Val-HeFT、CHARM-Added 和 HEAAL 试验^[40-42]；ARNI：PARADIGM-HF 试验^[43]。ACEI 的使用剂量从小剂量开始，逐渐递增，直至达到目标剂量，滴定剂量及其过程需个体化；ARB 和 ARNI 的使用方法与 ACEI 类似(表 2)。

③对无禁忌证、病情稳定且 LVEF<45% 的患者应积极使用 β 受体阻滞剂(CIBIS-II、MERIT-HF 和 COPERNICUS 试验^[44-46])(**I 类推荐, A 级证据**)： β 受体阻滞剂(包括美托洛尔、比索洛尔和卡维地洛)是治疗 DCM 心衰非常重要的药物，在 ACEI 和利尿剂的基础上加用 β 受体阻滞剂(无体液潴留、体重恒定)，需从小剂量开始，如患者能耐则每 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中、重度心衰且无肾功能严重受损的患者可使用 MRA(RALES、EPHESUS 临床试验^[47-48])，螺内酯 10~20 mg/d(**I 类推荐, A 级证据**)(表 2)；对合并肾功能不全的患者建议谨慎使用或不使用，注意血钾监测，避免高钾血症。地高辛：主要适用于心衰合并快速房颤患者，可减慢心室率，但应注意监测患者体内地高辛浓度，用量偏小：0.125 mg qd/qod(**II a 类推荐, B 级证据**)。

⑤对经 β 受体阻滞剂治疗后心率>70 次/min 的患者，可使用伊伐布雷定 2.5~7.5 mg bid^[8](**II**

a 类推荐, B 级证据), 不提倡首先用伊伐布雷定控制患者心率, 更强调 β 受体阻滞剂治疗 DCM 的多种药理作用及其临床获益。

⑥ 中药芪苈强心: 在一项多中心随机临床研究中, 512 例 CHF 患者(其中 DCM 占 50% 以上) 分别接受中药芪苈强心胶囊和安慰剂治疗 12 周, 两组

NT-proBNP 水平均有明显降低, 但芪苈强心胶囊组较安慰剂组更显著降低 NT-proBNP 水平至少 30% (47.95% : 31.98%, $P=0.002$)^[49], 该项研究结果得到其他临床试验的验证(**II a 类推荐, B 级证据**)。

表 2 慢性心力衰竭(HFrEF) 3 类神经激素拮抗剂的常用药物

Table 2 Evidence-based drugs from three different types of nerve hormone antagonist for CHF with reduced ejection fraction

药物	起始剂量	目标剂量	参考文献
ACEI			37~39
卡托普利片	6.25 mg, 3 次/d	50 mg, 3 次/d	
依那普利片	2.5 mg, 2 次/d	10 mg, 2 次/d	
培哚普利片	2.0 mg, 1 次/d	4~8 mg, 1 次/d	
雷米普利片	2.5 mg, 1 次/d	10 mg, 1 次/d	
贝那普利片	2.5 mg, 1 次/d	10~20 mg, 1 次/d	
咪达普利片	2.5 mg, 1 次/d	5~10 mg, 1 次/d	
福辛普利片	5.0 mg, 1 次/d	20 mg, 1 次/d	
赖诺普利片	5.0 mg, 1 次/d	10 mg, 1 次/d	
ARB			40~42
坎地沙坦酯片	4 mg, 1 次/d	16 mg, 1 次/d	
缬沙坦胶囊	40 mg, 1 次/d	160 mg, 1 次/d	
氯沙坦钾片	25 mg, 1 次/d	100 mg, 1 次/d	
ARNI			43
沙库巴曲缬沙坦钠片	25 mg, 2 次/d	100~200 mg, 2 次/d	
β 受体阻滞剂			46~48
美托洛尔缓释片	23.75 mg, 1 次/d	190 mg, 1 次/d	
比索洛尔片	1.25 mg, 1 次/d	10 mg, 1 次/d	
卡维地洛片	6.25 mg, 2 次/d	25 mg, 2 次/d	
酒石酸美托洛尔片	12.5 mg, 2 次/d	100 mg, 2 次/d	
MRA			44~45
螺内酯片	10~20 mg, 1 次/d		

6.1.3 晚期阶段 经利尿剂、ACEI/ARB/ARNI、 β 受体阻滞剂、螺内酯、地高辛等药物治疗后心衰症状仍然不能缓解的患者, 可考虑静脉滴注正性肌力药物(如多巴胺 $2\sim 5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$; 多巴酚丁胺 $2\sim 5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$; 米力农 $25\sim 50 \mu\text{g}/\text{kg}$ 负荷量, 继以 $0.375\sim 0.750 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$; 左西孟旦 $12 \mu\text{g}/\text{kg}$ 静脉注射 10 min, 继以 $0.1 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$) 和血管扩张剂[如硝酸甘油 $5\sim 10 \mu\text{g}/\text{min}$; 硝普钠 $0.3\sim 5.0 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ ($<72 \text{ h}$); 奈西立肽(重组人 B 型脑钠肽) $1.5\sim 2.0 \mu\text{g}/\text{kg}$ 静脉注射, 继以 $0.01 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$]; 作为姑息疗法短期治疗(3~5 d), 以缓解症状^[8-9, 34](**II a 类推荐, C 级证据**)。药物仍未能改善症状者, 建议进行超滤治疗、左室机械辅助装置或心脏移植等非药物治疗。

6.2 心衰的心脏再同步化(CRT)治疗

DCM 心衰患者心电图显示 QRS 波时限延长 $>150 \text{ ms}$ 则提示存在心室收缩不同步, 可导致心

衰的病死率增加。对于存在左右心室显著不同步的心衰患者, CRT 可恢复正常的左右心室及心室内的同步激动, 减轻二尖瓣反流, 增加心输出量, 改善心功能。CRT 适用于窦性心律且 $\text{QRS} \geq 150 \text{ ms}$ 伴左束支传导阻滞, 经标准和优化的药物治疗后仍持续有症状、且 $\text{LVEF} \leq 35\%$ 的患者^[8](**I 类推荐, A 级证据**)。由于 DCM 患者心室壁变薄, 建议安装 CRT 电极前先进行 UCG 评价。

6.3 心律失常和猝死的防治

6.3.1 药物治疗 室性心律失常和猝死是 DCM 的常见临床表现, 预防猝死主要是控制诱发室性心律失常的可逆性因素: ①纠正心衰, 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(有直接抗心律失常作用); ④避免药物因素如洋地黄、利尿剂的毒副作用^[7]。

6.3.2 置入式心脏转复除颤器(ICD) 恶性心律失常及其导致的猝死是 DCM 的常见死因之一, ICD 能降低猝死率, 可用于心衰患者猝死的一级预

防;亦可降低心脏停搏存活者和有症状的持续性室性心律失常患者的病死率,即作为心衰患者猝死的二级预防。

一级预防:对经过 ≥ 3 个月的优化药物治疗后仍有心衰症状,LVEF $\leq 35\%$ 且预计生存期 > 1 年,状态良好的DCM患者推荐ICD治疗(**I类推荐,B级证据**)。

二级预防:对曾发生室性心律失常伴血流动力学不稳定、且预期生存期 > 1 年的状态良好的DCM患者推荐ICD治疗,降低DCM的猝死及全因死亡风险^[8](**I类推荐,A级证据**)。

6.4 栓塞的防治

DCM患者的心房、心室扩大,心腔内常见有附壁血栓形成。栓塞是本病常见的并发症,对于已经有附壁血栓形成和血栓栓塞并发症发生的患者必须接受长期抗凝治疗。由于多数DCM心衰患者存在肝淤血,口服华法林时须调节剂量使国际化标准比值(INR)保持在1.8~2.5之间,或使用新型抗凝药(如达比加群酯、利伐沙班)。

对于合并心房颤动的患者CHADS₂-VASc评分中男性 ≥ 2 分、女性 ≥ 3 分者,应考虑接受口服抗凝治疗(**I类推荐,A级证据**),可使用华法林或新型抗凝药,预防血栓形成及栓塞^[8]。单纯DCM患者如无其他适应证,不建议常规应用华法林和阿司匹林。

6.5 扩张型心肌病的免疫学治疗

免疫性DCM是获得性DCM最常见的类型,国内外研究证实,DCM的发病机制与自身免疫反应(尤其是抗心肌自身抗体)有关。有基础研究证实DCM患者抗 β_1 AR抗体和抗L-CaC抗体可引起心肌细胞钙电流增加和早期后除极,引发心肌细胞损害及室性心动过速^[25,50]。中国临床观察性研究证明,抗 β_1 AR抗体和抗L-CaC抗体是DCM患者死亡和猝死的独立预测因子^[26-28]。

6.5.1 阻止抗体致病作用的治疗 适应于DCM早期、抗 β_1 AR抗体和(或)抗L-CaC抗体阳性、合并有室性心律失常患者,治疗目的是尽早保护心肌、预防猝死。

禁忌证:低血压、心动过缓和房室传导阻滞,其中地尔硫草禁用于LVEDd ≥ 7.0 cm和心功能II~IV级患者。

治疗措施:①针对抗 β_1 AR抗体阳性选择 β 受体阻滞剂:根据J-CHF和MDC试验,推荐从小剂量开始逐渐增加至最大耐受剂量,酒石酸美托洛尔25~200 mg/d或琥珀酸美托洛尔缓释剂23.75~190 mg/d,卡维地洛2.5~20 mg, tid,进行早期和长期治疗^[51-52,55](**IIa类推荐,B级证据**);②针对抗L-CaC抗体阳性选择地尔硫草:根据ISDDC中国人治疗方案,推荐地尔硫草30 mg bid~tid或地尔硫

草缓释剂90 mg qd,进行早期阶段的治疗^[53-55](**IIa类推荐,B级证据**)。

推荐理由:日本前瞻性随机多中心临床研究(J-CHF试验)对117例CHF患者行抗 β_1 AR抗体检测,并予以3种不同剂量卡维地洛治疗观察,结果显示抗体阳性组治疗56周后LVEF显著增加($P=0.05$),抗体高滴度组的LVEDV和LVEF得到显著改善($P<0.005$ 和 $P=0.04$);抗体阴性组中的卡维地洛2.5 mg剂量较其他剂量治疗的主要终点事件显著升高,而抗体阳性组卡维地洛的3种剂量间没有差异,提示抗 β_1 AR抗体的存在与卡维地洛治疗慢性心衰获益有关^[51]。国内外的多中心随机临床试验(MDC、DiDi、ISDDC试验)^[52-54]和临床荟萃分析^[55]均证实,在地高辛、利尿剂、ACEI、硝酸盐类药物药物治疗的基础上,与对照组相比, β 受体阻滞剂可进一步降低39%的全因死亡风险,地尔硫草可进一步降低58%的全因死亡风险及心衰再住院率。

6.5.2 免疫吸附治疗 近20年来,免疫吸附和免疫球蛋白补充(IA/IgG)治疗DCM的模式逐渐成熟,开展了大量单中心小样本和多中心临床试验,研究显示清除AHA均获得良好结果,IA/IgG治疗可用于AHA阳性的DCM患者^[56-59](**IIa类推荐,B级证据**)。

推荐理由:免疫吸附治疗的研究始于1996年,Wallukat等^[56]用Ig-Therasorb吸附清除抗 β_1 AR抗体使DCM患者心功能得到明显改善。IA/IgG治疗DCM,整合AHA负性肌力活性和心肌组织氧化磷酸化、线粒体功能障碍、肥厚、泛素-蛋白酶体通路这4类基因表达水平的评分,能识别免疫吸附治疗有效的患者^[57]。日本一项多中心临床试验(10个中心44例患者随机进入)中40例患者经IA/IgG治疗后,LVEF得到显著改善 $[(23.8 \pm 1.3)\% : (25.9 \pm 1.3)\%, P=0.0015]$,心胸比减少($P=0.0010$),NYHA心功能($P<0.0001$)、6 min步行距离($P=0.0022$)和最大氧耗量($P=0.0074$)均显著改善,亚组分析基线自身抗体高积分的患者LVEF显著改善,但对抗体低积分患者无效^[58]。2016年美国血液净化治疗指南^[59]推荐免疫吸附治疗用于AHA阳性的DCM患者(**I类推荐,B级证据**)。

6.5.3 免疫调节治疗 中药芪苈强心胶囊治疗新近诊断的DCM患者具有免疫调节和改善患者心功能的作用^[60],中药党参、黄芪和葛根等具有降低DCM血浆炎症因子表达和改善心功能的作用^[61-62],推荐用于DCM早期的免疫调节治疗(**IIa类推荐,B级证据**)。用法:芪苈强心胶囊1.2 g, tid;推荐早期和长期治疗。DCM患者的免疫调节治疗还需要继续探索。

推荐理由:免疫调节治疗是针对DCM早期异常免疫应答引起心肌损害的有效防治措施,我国各地应用中草药治疗心衰免疫失衡已有一些研究报道。2013年,一项以生物标记物为替代终点的多中心、随机、安慰剂对照的研究表明,在常规抗心衰治疗的同时,512例CHF患者分别接受芪苈强心胶囊与安慰剂治疗12

周,芪苈强心胶囊组较安慰剂组更能显著降低 NT-proBNP 水平(47.95% : 31.98%, $P=0.002$)^[49]。中国“十二五”支撑计划支持的多中心随机双盲安慰剂对照临床试验——QLQX-DCM 研究,在心衰标准化治疗(ACEI/ARB, β 受体阻滞剂、螺内酯、利尿剂等)的基础上,应用芪苈强心胶囊 1.2 g tid,治疗新近诊断的 345 例 DCM 患者 12 个月,与对照组相比,芪苈强心胶囊通过调节致炎性因子(降低 IFN- γ 、IL-17、TNF- α 、IL-4, $P<0.0001$)与抗炎因子(增加 IL-10, $P<0.0001$)之间的失衡,使 NT-proBNP 水平下降 $\geq 30\%$ 的有效率显著增加(68.4% : 50.0%, $P=0.0005$),全因死亡率降低 2.2%,产生良好的炎症因子调节作用并改善患者心功能^[60]。国家“九五”攻关的一项多中心临床试验证明中西医结合治疗 DCM 有效,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^[61]。21 项随机对照研究中中药治疗 DCM 患者(1566 例)的资料荟萃显示,中药党参、黄芪和葛根等具有降低 DCM 血浆神经内分泌因子(如肾素、血管紧张素 II)和调节炎症因子表达等的作用, LVEF、LVEDd 和 6 min 步行距离均有明显改善($MD=0.06, 95\% CI: 0.04 \sim 0.08$; $MD=-3.72, 95\% CI: -4.84 \sim -2.60$; $MD=121.69, 95\% CI: 102.80 \sim 140.58$, P 均 <0.001),亦显著改善了 DCM 患者的心功能^[62]。目前尚无有效的免疫调节药物,中药的免疫调节作用值得进一步临床研究与探索。

6.6 心肌代谢药物治疗

FDCM 由于存在与代谢相关酶的缺陷,可应用能量代谢药改善心肌代谢紊乱。曲美他嗪能抑制游离脂肪酸 β 氧化,促进葡萄糖有氧氧化,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。多项 Meta 分析表明联合曲美他嗪治疗可降低 CHF(包括缺血性和非缺血性心肌病)患者的心源性住院率,改善其临床症状和心功能,同时延缓左室重构,但未能改善事件发生率及预后^[63-65]。用法:20 mg tid(II b 类推荐, C 级证据)。辅酶 Q₁₀ 参与氧化磷酸化及能量的生成过程,并有抗氧自由基及膜稳定作用。Q-SYMBIO 研究^[66]显示,辅酶 Q₁₀ 治疗 CHF 患者能够显著改善运动耐力、心功能和病死率,用法:辅酶 Q₁₀ ≥ 20 mg tid(II a 类推荐, B 级证据)。

6.7 心衰的超滤治疗

床边超滤技术可以充分减轻 DCM 失代偿性心衰患者的容量负荷,缓解心衰的发生发展,特别是对利尿剂抵抗或顽固性充血性心衰患者,疗效更为显著,可减少心衰患者的住院时间、降低患者再住院率^[67-68](II a 类推荐, B 级证据)。

主要适应证:①利尿剂抵抗;②近期液体负荷明显增加,体液滞留明显,心衰症状进行性加重。

禁忌证:①低血压;②合并全身性感染,有发热、全身中毒症状、白细胞升高等表现;③血肌酐 ≥ 3 mg/dl(265 μ mol/L);④需要透析或血液滤过治疗;⑤有肝素抗凝禁忌证^[69-70]。对于 DCM 合并有

难治性心衰和肾功能不全者,可使用床边肾脏替代疗法(透析)。

6.8 左室辅助装置治疗

近年来,随着药物和非药物治疗的广泛开展,多数 DCM 患者生活质量和生存率得到提高,但部分患者尽管采用了最佳治疗方案仍发展至心衰晚期,在等待心脏移植期间可考虑使用左室辅助装置(left ventricular assist device, LVAD)进行短期过渡治疗^[34](II a 类推荐, B 级证据)。

6.9 心脏移植

DCM 患者出现难治性心衰(对常规内科或介入等方法治疗无效)时,心脏移植是目前唯一已确立的外科治疗方法。

心脏移植的适应证:①心肺运动测试峰耗氧量:对于不能耐受 β 受体阻滞剂的患者,峰耗氧量 <14 ml \cdot kg⁻¹ \cdot min⁻¹ 则应考虑行心脏移植(I 类推荐, B 级证据);对于正在使用 β 受体阻滞剂的患者,峰耗氧量 <12 ml \cdot kg⁻¹ \cdot min⁻¹ 则应考虑心脏移植(I 类推荐, B 级证据)。②对年龄 >70 岁的患者进行慎重选择后,可以考虑心脏移植(II b 类推荐, C 级证据)。③术前体质指数(BMI) >35 kg/m² 的患者心脏移植术后预后更差,因此此类肥胖患者建议在术前将 BMI 降至 ≤ 35 kg/m²(II a 类推荐, C 级证据)^[71]。

7 扩张型心肌病特殊类型的诊治要点

7.1 家族性 DCM

FDCM 表现为同一家族的一级亲属中有 2 例以上 DCM 患者或者有 35 岁以下的一级亲属不明原因死亡,国外研究发现其在 DCM 中的发病率占 25%~50%^[72]。FDCM 有以下遗传特点:①遗传异质性:不同基因的不同突变可导致同样的 FDCM 表型,同一家族相同基因的不同突变位点可产生不同表型;②基因突变外显不全:通常外显率会随着年龄的增大而增高,常染色体显性遗传者在 <20 岁时外显率为 10%, 20~30 岁者为 20%, 30~40 岁者为 50%, >40 岁时外显率达到 90%;③遗传方式的多样性:包括常染色体显性遗传、常染色体隐性遗传、X-连锁遗传及线粒体遗传^[73]。FDCM 以常染色体显性遗传最为常见。既往的遗传学研究表明,基因突变在 FDCM 的发病中具有重要作用,现已发现引起 DCM 的基因超过 60 个^[73]。随着 FDCM 研究的逐渐深入,临床上已开始对疑似有遗传倾向的家族中其他成员进行心电图和心脏超声检查,根据患者意愿对疑似病例进行相关基因检测,有助于 FDCM 的早期诊断及临床干预,以达到延缓疾病发生或预防疾病的目的。但 FDCM 是一种多基因遗传病,其致病机制复杂,现有的基因检测预防疾病的效果不佳。FDCM 的生物学治疗: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,可以改善心功能和延长其寿命;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^[74-76]。基因治疗方法的探索将有助于寻找治疗 FDCM 的方法。FDCM 的治疗可参照 DCM 的治疗,建议应用心肌能量代谢药物(如辅酶 Q₁₀)。

心室肌致密化不全(noncompaction of ventricular myocardium, NVM)属于遗传性心肌病,因患者在胚胎发育过程中,心外膜到心内膜的致密化过程提前终止所导致。多数成年患者在临床发生左心衰和心脏扩大后才发现 NVM 的存在。

7.2 肥厚型心肌病扩张期

肥厚型心肌病(hypertrophic cardiomyopathy, HCM)是一种常见的遗传性心肌疾病,主要表现为心室壁肥厚及心室腔的相对减少、并伴有心脏舒张功能障碍。HCM 的自然病程很长且呈良性进展,心脏结构很少出现明显变化,然而少数患者逐渐发生心腔扩大、室壁变薄及 LVEF 降低,出现类似 DCM 样改变,这种 HCM 的终末期改变称之为肥厚型心肌病扩张期(dilated-phase of hypertrophic cardiomyopathy, DPHCM)^[77]。DPHCM 的发病率较低,一旦从 HCM 进展到 DPHCM,则较 DCM 更为严重,病死率明显增加,其治疗可参照 DCM 的治疗,多数 DPHCM 患者需进行心脏移植。

7.3 免疫性 DCM

免疫性 DCM 常见于 VCM 演变所致的 DCM,符合 DCM 诊断标准,且患者的 AHA 阳性检出率高。临床实践中,对因心衰和心室扩大而初诊的患者,当病程>3 个月时,应询问病毒感染病史,检测其病毒和 AHA,并行冠脉造影检查排除缺血性心脏病,如符合条件则可确诊为免疫性 DCM。通过治疗心衰来改善症状是基本措施,包括利尿剂、ACEI/ARB/ARNI、 β 受体阻滞剂和螺内酯;针对病因的早期治疗更为重要,如病毒阳性者使用黄芪口服液和心肌代谢药物等;早期应用药物阻止抗体致病作用的治疗可延缓免疫性 DCM 的发生发展,在疾病较早期阶段对于抗 β 1AR 抗体和(或)抗 L-CaC 抗体阳性、且合并有室性或房性心律失常患者,应首选推荐 β 受体阻滞剂和(或)地尔硫革缓释剂治疗,可预防猝死,其他抗心律失常药物作为备选;对抗体滴度高的患者推荐免疫吸附治疗;芪苈强心胶囊是治疗心衰及免疫调节的药物。重视 DCM 的早期防治,有利于提高 DCM 患者的生存率。

7.4 酒精性心肌病

ACM 好发于 30~50 岁、饮酒量大的男性患者。戒酒是治疗 ACM 的关键^[78]。早期戒酒及标准化心衰治疗可以改善或逆转大多数 ACM 患者的心脏结构和功能,同时应补充维生素 B₁ (20 mg

tid)。如未及时戒酒,ACM 患者的 5 年病死率可高达 40%~50%^[7,79]。

7.5 围生期心肌病

PPCM 是一种发生于妊娠晚期或产后数个月的特发性心肌疾病。其心脏变化和临床表现类似于 DCM,须排除其他任何可以引起心脏变化的因素。早期诊治有助于 PPCM 患者心脏结构和功能的逆转及恢复。PPCM 发病呈全球分布,其发病率为 1/5500~1/300。PPCM 发病机制复杂,可能与病毒感染、炎症、自身免疫、凋亡、内皮功能损伤、氧化应激、基因变异等有关。人种、高龄、经产、多胎生产、高血压、先兆子痫等因素参与了疾病的发生发展。泌乳素被证实可以裂解成一种抗血管生成、促进凋亡的 16 kDa 同体,损伤内皮细胞,加重 PPCM 的心衰进程^[80]。

早期治疗可使 $\geq 50\%$ 的 PPCM 患者心脏在半年内恢复正常。有报道左室收缩功能好转或完全正常率可达 60%~70%,其中大多数为 LVEF $\geq 30\%$ 和(或)LVEDd < 6.0 cm 的患者^[81]。尽早使用标准化心衰治疗有利于 PPCM 患者的心脏逆转,但是妊娠期及产后体内的生理变化限制了药物的使用^[7,81]:① ACEI/ARB 有致畸作用,禁用于妊娠期,在哺乳期使用存在风险(C 级证据);② β 受体阻滞剂有可能降低胎儿心率、延缓胎儿发育的作用,慎用于妊娠期,在哺乳期使用存在风险(C 级证据);③ MRA 有可能影响胎儿性征发育,慎用于妊娠期,在哺乳期使用存在风险(C 级证据);④ 心衰急性发作时,可根据病情临时使用利尿剂、硝酸酯、多巴胺和洋地黄类药物(C 级证据);⑤ 抗凝治疗:产前及产后体内的高凝状态易引起外周血栓形成,而合并有 PPCM 的心腔内易形成血栓。因此在建议患者适当肢体活动的同时,应进行抗凝治疗。由于华法林可通过胎盘屏障导致胎儿畸形或出血,分娩前应禁用,可使用低分子肝素代替,但是分娩前应停用,以减少出血风险(C 级证据)。PPCM 患者的心脏结构和功能恢复后,其停药时机尚不确定,应至少稳定 1 年后再考虑逐渐停药^[82]。

7.6 药物性中毒性心肌病

药物性中毒性心肌病是指接受某些药物或毒品引起的心肌损害,临床表现类似 DCM。主要诊断标准:服药前无心脏病证据,服药后出现心律失常、心脏增大和心功能不全的征象,且不能用其他心脏病解释者可诊断为药物性中毒性心肌病。由于肿瘤发病率的增加,与肿瘤化疗相关的心肌病值得关注。因抗肿瘤药品对心肌毒性作用不同,需采取不同的治疗措施。

抗肿瘤药物^[83]:蒽环类化疗药(anthracyclines)如阿霉素、柔红霉素、米托蒽醌、表阿霉素等具有心肌细胞毒性作用,分子靶向治疗药如针对

HER-2/neu 原癌基因产物的人/鼠嵌合单抗曲妥珠单抗(trastuzumab)、某些抗血管内皮生长因子抑制剂如舒尼替尼(sunitinib)、贝伐单抗(bevacizumab)、索拉非尼(sorafenib)和蛋白酶体抑制剂如硼替佐米(bortezomib)和卡非佐米(carfilzomib)等可以靶向肿瘤组织并易损伤心肌,导致心肌病。防治措施:①对化疗患者应评价其基线心功能(如LVEF),在完成化疗时或治疗间歇期出现心衰症状时便于评价和比较心功能(**B级证据**);②如提示化疗导致心功能恶化,应仔细评价继续化疗的获益是否会产生不可逆的心脏损害(**C级证据**);③伴有收缩性心衰的肿瘤患者应接受规范心衰治疗(**B级证据**);④心脏毒性高危患者建议给予右雷佐生(dexrazoxane)治疗,减少阿霉素的毒性反应(**B级证据**);⑤化疗期间建议使用细胞能量代谢药(如辅酶Q₁₀ 20 mg tid)(**C级证据**);⑥发生心衰患者,启用心衰的标准药物治疗。

毒品类:主要包括可卡因、冰毒麻黄碱类^[83]。儿茶酚胺是这类毒品致心肌损害的主要成分。防治措施包括:戒毒6个月以上,启用心衰的标准药物治疗,β受体阻滞剂推荐α₁、β₁、β₂-受体拮抗剂(如卡维地洛),避免可卡因的α₁激动效应(**C级证据**)。其他引起心脏毒性和心衰的药物,包括酚噻嗪类、抗抑郁药、一氧化碳、铅、锂、二甲麦角新碱、假麻黄碱、麻黄素、钴、促同化激素类、羟氯喹、氯氮平 and 儿茶酚胺。

7.7 心动过速性心肌病

TCM又称为心动过速诱导的心肌病(tachycardia-induced cardiomyopathy),指长期持续性或反复发作的快速性心律失常导致的类似DCM的心肌疾病,以快速型房颤最为常见。如心动过速被尽快控制,心脏的形态和功能可以逆转,甚至完全恢复正常^[83]。TCM的发病率较低,均为个例或<50例的回顾性病例报道,可见于从胎儿至成人的各个年龄阶段,男性居多。其发病原因尚未明确,一部分可能与基因变异有关,如ACE(DD型)基因多态性缺陷人群易发生TCM^[84]。心动过速引起的心输出量下降、神经内分泌系统异常激活等病理生理变化促进心肌重构和心衰的发生发展^[85]。Fenelon等^[86]曾将TCM分为单纯性和不纯性2类,而后者合并有其他心脏异常或原发性因素,可能具有加重心衰的干扰作用。

心动过速的快速心室率大小和持续时间长短决定TCM病变的严重程度,自快速心律失常出现至TCM发生的时间可达数月甚至数年不等。很多患者在出现症状时已同时合并有心动过速、心脏扩大和心衰,不利于与DCM继发心动过速相鉴别,只有在终止心动过速后心脏病变逆转时才能回顾性明确诊断。尽早使用药物或导管消融术治疗控制心

室率和维持正常窦性心律对TCM的防治至关重要^[87-88]。①早期识别与诊断:既往心脏正常,单纯由心动过速引起的左心室或双心室扩大、室壁变薄、心肌收缩功能下降的心肌病变才能诊断为TCM。既往病史不详,除了心动过速不能以其他原因来解释心肌病变,终止心动过速后心脏的结构和功能明显好转,可以诊断为TCM;②Holter ECG、电生理和UCG检查有助于疾病诊断;③治疗目标静息心室率<80次/min;④β受体阻滞剂是控制快速心律失常和改善心肌重构的首选用药;⑤TCM的心肌病变严重时,导管消融风险增高。

大多数TCM患者在心室率被控制后预后良好,且在心室率控制的第1个月其心脏结构和功能恢复最为明显,有些患者在半年内可以完全恢复正常^[89]。但在心室率、心脏结构和功能恢复正常后,少数患者仍有发生猝死的风险;如再发心动过速,患者发生心衰的风险可明显增高^[90]。难治性快速性心律失常并发的TCM预后较差,且有发生心源性休克或猝死的可能。ICD和CRT的植入对TCM患者的疗效和必要性目前尚不明确。

7.8 地方性心肌病

地方性心肌病(克山病)是一种病因未明的心肌病,最早发现于我国黑龙江省克山县,其发病机制可能与地球化学因素(低硒、低钙和蛋白质不足)和生物因素(病毒感染,真菌中毒)有关。克山病的分布呈明显的地区性,处于中国北纬21°~53°、东经89°~135°之间由东北到西南的一条宽阔的低硒地带,现已确定的病区有黑、吉、辽、蒙、冀、豫、晋、陕、甘、宁、川、滇、黔、藏、鲁、鄂等16个省(自治区)的309个县(旗),病区总人口约1.29亿。克山病具有地区性、季节性和农业人口多发3大流行病学特点。最新的流行病学调查显示,克山病的患病率为2.21%,其中慢性克山病为0.50%,潜在克山病为1.71%;克山病在女性患者中患病率较高(2.20%),男性为1.98%,在老年人群中患病率更高^[91]。克山病的临床表现可分为4型:急型、亚急型、慢型和潜在型,其中急型和亚急型类似于急性心肌炎,慢型类似于DCM,近年来多数北方病区已无急型和亚急型病例发生。

诊断原则:在克山病区连续生活≥6个月,具有克山病发病的时间、人群特点;主要临床表现为心肌病或心功能不全,或心肌组织具有克山病的病理解剖改变;排除其他心脏疾病,尤其是其他类型心肌疾病。

诊断标准:符合克山病诊断原则,具备以下①~③中任何1条,并同时符合④~⑧中任何一条或其中一项表现,即可诊断为克山病:①心脏扩大;②急性或慢性心功能不全的症状和体征;③快速或缓慢性心律失常;④心电图改变:房室传导阻滞、束支

传导阻滞(不完全右束支传导阻滞除外)、T波和(或)ST段改变、Q-T间期明显延长、多发或多源性室性期前收缩、阵发性室性或室上性心动过速、心房颤动或心房扑动、P波异常(左、右房增大或两房负荷增大);⑤胸部X线改变:主要表现为不同程度的心脏增大、搏动减弱、肺淤血、间质水肿或合并肺泡水肿;⑥UCG改变:主要表现为左房、室腔径扩大、LVEF降低、室壁运动呈弥漫或节段性运动障碍、二尖瓣血流频谱A峰>E峰等;⑦心肌损伤标志物检查:血清肌钙蛋白I(或T)升高,血清肌酸激酶同工酶(CK-MB)含量升高;⑧病理解剖改变:尸检心脏或移植手术置换下的心脏主要病变为心肌变性、坏死及其后的修复和重构。

治疗原则:本病应采用综合治疗,抢救心源性休克,控制心衰和纠正心律失常等。克山病急性型治疗可参照急性重症心肌炎的救治,亚急性型治疗类似可参照急性心肌炎的治疗,慢型治疗可参照DCM的长期治疗^[92]。

7.9 继发性 DCM

继发性DCM是指全身性系统性疾病累及心肌,心肌病变仅仅是系统性疾病的一部分。具体分类详见4.2.4。该病的治疗主要是针对心衰的治疗和针对全身性系统性疾病的治疗(参见相关全身性

系统性疾病的治疗)。

8 扩张型心肌病的心脏康复治疗

注意休息:DCM失代偿性心衰阶段应注意卧床休息,减少心脏做功;但可以在床上进行适当肢体运动,以防止血栓形成(**I类推荐,C级证据**)。

限制钠盐和水的摄入:一般钠盐摄入量<3 g/d,液体摄入量1.5~2.0 L/d,以减轻心脏前负荷^[93](**I类推荐,C级证据**)。

控制和去除可能导致心衰加重的外在因素:控制体重(BMI 30~35 kg/m²),避免肥胖或恶病质;控制可能的并发症,如病毒感染、高血压、糖尿病、贫血等(**I类推荐,B级证据**)。

适当运动:心衰稳定后可在医护人员监测下进行适当的有氧运动,增加运动耐量和提高生活质量是心脏康复治疗的核心内容。当患者运动耐量>5个代谢当量(METs)时可以进行常规有氧运动;如运动耐量≤5个METs,只能进行最大耐受量50%的运动强度,以后根据医生的评估再考虑逐渐增加^[94-95](**I类推荐,B级证据**)。

改善睡眠:作息时间规律,保证充足睡眠,避免神经功能失调(**II a类推荐,C级证据**)。

加强心理辅导:正视DCM和心衰、配合治疗,减轻精神压力等(**I类推荐,C级证据**)。

利益冲突

无

指南制定委员会

中华医学会心血管病学分会,中国心肌炎心肌病协作组

指南制定工作组

组长:杨杰孚、廖玉华

主要执笔人:廖玉华、袁璟、汪朝晖、程翔、赵德超

中国心肌炎心肌病协作组成员

廖玉华、袁璟、汪朝晖、程翔、谢明星、赵德超、吴河水、杨英珍、**刘治全**、陈瑞珍、田刚、田野、李保、李彬、边云飞、伍伟锋、魏瑾、李新立、徐东杰、郭小梅、万静、郑琼莉、李清贤、胡钢、徐瑾、顾晔、韩红彦、于波、张宏考、丁家望、张金盈、苑海涛、高传玉

中华医学会心血管病学分会心衰学组成员

杨杰孚、吴学思、李新立、董吁钢、周京敏、张健、卢永昕、王华、张宇辉、金玮、徐东杰

参考文献

- [1] Codd MB, Sugrue DD, Gersh BJ, et al. Epidemiology of idiopathic dilated and hypertrophic cardiomyopathy. A population-based study in Olmsted County, Minnesota, 1975–1984 [J]. *Circulation*, 1989, 80(3): 564–572.
- [2] 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[J]. *中华心血管病杂志*, 2004, 32(12): 1090–1094.
- [3] Komajda M, Jais JP, Reeves F, et al. Factors predicting mortality in idiopathic dilated cardiomyopathy [J]. *Eur Heart J*, 1990, 11(9): 824–831.
- [4] Liu X, Yu H, Pei J, et al. Clinical characteristics and long-term prognosis in patients with chronic heart failure and reduced ejection fraction in China [J]. *Heart Lung Circ*, 2014, 23(9): 818–826.
- [5] 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 [J]. *Circulation*, 1996, 93(5): 841–842.
- [6] 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 [J]. *Circulation*, 2006, 113(14): 1807–1816.
- [7] 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, 中国心肌病诊断与治疗建议工作组. 心肌病诊断与治疗建议 [J]. *中华心血管病杂志*, 2007, 35(1): 5–16.
- [8] Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC [J]. *Eur J Heart Fail*, 2016, 18(8): 891–975.
- [9] Correction to: 2016 ACC/AHA/HFSA Focused Update on New Pharmacological Therapy for Heart Failure: An Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America [J]. *Circulation*, 2016, 134(13): e298.
- [10] Pérez-Serra A, Toro R, Sarquella-Brugada G, et al. Genetic basis of dilated cardiomyopathy [J]. *Int J Cardiol*, 2016, 224: 461–472.
- [11] 袁璟, 廖玉华. 抗心肌抗体对心肌炎心肌病临床诊断、治疗和预后评估的价值 [J]. *临床心血管病杂志*, 2015, 31(2): 115–118.
- [12] Rossi A, Dini FL, Faggiano P, et al. Independent prognostic value of functional mitral regurgitation in patients with heart failure. A quantitative analysis of 1256 patients with ischaemic and nonischaemic dilated cardiomyopathy [J]. *Heart*, 2011, 97(20): 1675–1680.
- [13] Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography [J]. *J Am Soc Echocardiogr*, 2010, 23(7): 685–713.
- [14] Pinto YM, Elliott PM, Arbustini E, et al. Proposal for a revised definition of dilated cardiomyopathy, hypokinetic non-dilated cardiomyopathy, and its implications for clinical practice: a position statement of the ESC working group on myocardial and pericardial diseases [J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(23): 1850–1858.
- [15] Mathew T, Williams L, Navaratnam G, et al. Diagnosis and assessment of dilated cardiomyopathy: a guideline protocol from the British Society of Echocardiography [J]. *Echo Res Pract*, 2017, 4(2): G1–G13.
- [16] 中华医学会心血管病学分会. 心肌病磁共振成像临床应用中国专家共识 [J]. *中华心血管病杂志*, 2015, 43(8): 673–681.
- [17] Memon S, Ganga HV, Kluger J. Late gadolinium enhancement in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy [J]. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2016, 39(7): 731–747.
- [18] Sibley CT, Noureldin RA, Gai N, et al. T1 mapping in cardiomyopathy at cardiac MR: comparison with endomyocardial biopsy [J]. *Radiology*, 2012, 265(3): 724–732.
- [19] Kimura A. Molecular genetics and pathogenesis of cardiomyopathy [J]. *J Hum Genet*, 2016, 61(1): 41–50.
- [20] Haas J, Frese KS, Peil B, et al. Atlas of the clinical genetics of human dilated cardiomyopathy [J]. *Eur Heart J*, 2015, 36(18): 1123–1135a.
- [21] Hinson JT, Chopra A, Nafissi N, et al. HEART DISEASE. Titin mutations in iPS cells define sarcomere insufficiency as a cause of dilated cardiomyopathy [J]. *Science*, 2015, 349(6251): 982–986.
- [22] Caforio AL, Tona F, Bottaro S, et al. Clinical implications of anti-heart autoantibodies in myocarditis and dilated cardiomyopathy [J]. *Autoimmunity*, 2008, 41(1): 35–45.
- [23] Hoebcke J. Structural basis of autoimmunity against G protein coupled membrane receptors [J]. *Int J Cardiol*, 1996, 54(2): 103–111.
- [24] Liao YH, Fu ML. Autoimmunity in the pathogenesis

- of cardiomyopathy[J]. *J Autoimmun*, 2001, 16(1): 1–2.
- [25] Xiao H, Wang M, Du Y, et al. Agonist-like autoantibodies against calcium channel in patients with dilated cardiomyopathy[J]. *Heart Vessels*, 2012, 27(5): 486–492.
- [26] Xiao H, Wang M, Du Y, et al. Arrhythmogenic autoantibodies against calcium channel lead to sudden death in idiopathic dilated cardiomyopathy[J]. *Eur J Heart Fail*, 2011, 13(3): 264–270.
- [27] Yu H, Pei J, Liu X, et al. Calcium channel autoantibodies predicted sudden cardiac death and all-cause mortality in patients with ischemic and nonischemic chronic heart failure[J]. *Dis Markers*, 2014, 2014: 796075.
- [28] Pei J, Li N, Chen J, et al. The predictive values of beta₁-adrenergic and M₂ muscarinic receptor autoantibodies for sudden cardiac death in patients with chronic heart failure[J]. *Eur J Heart Fail*, 2012, 14(8): 887–894.
- [29] 谷晓莹, 廖玉华, 袁璟, 等. 抗心肌抗体对中国扩张型心肌病诊断价值的 Meta 分析[J]. *临床心血管病杂志*, 2016, 32(10): 1030–1038.
- [30] Haghikia A, Kaya Z, Schwab J, et al. Evidence of autoantibodies against cardiac troponin I and sarcomeric myosin in peripartum cardiomyopathy[J]. *Basic Res Cardiol*, 2015, 110(6): 60.
- [31] Liu J, Wang Y, Chen M, et al. The correlation between peripartum cardiomyopathy and autoantibodies against cardiovascular receptors[J]. *PLoS One*, 2014, 9(1): e86770.
- [32] Japp AG, Gulati A, Cook SA, et al. The diagnosis and evaluation of dilated cardiomyopathy[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 67(25): 2996–3010.
- [33] 廖玉华, 王朝晖, 涂源淑, 等. 扩张型心肌病的分期及其临床意义[J]. *临床心血管病杂志*, 2000, 16(3): 110–112.
- [34] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编委会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2014[J]. *中华心血管病杂志*, 2014, 42(2): 98–122.
- [35] Matsumura Y, Takata J, Kitaoka H, et al. Long-term prognosis of dilated cardiomyopathy revisited: an improvement in survival over the past 20 years[J]. *Circ J*, 2006, 70(4): 376–383.
- [36] Kubo T, Matsumura Y, Kitaoka H, et al. Improvement in prognosis of dilated cardiomyopathy in the elderly over the past 20 years[J]. *J Cardiol*, 2008, 52(2): 111–117.
- [37] CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS)[J]. *N Engl J Med*, 1987, 316(23): 1429–1435.
- [38] SOLVD Investigators, Yusuf S, Pitt B, et al. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure[J]. *N Engl J Med*, 1991, 325(5): 293–302.
- [39] Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators[J]. *N Engl J Med*, 1992, 327(10): 669–677.
- [40] Maggioni AP, Anand I, Gottlieb SO, et al. Effects of valsartan on morbidity and mortality in patients with heart failure not receiving angiotensin-converting enzyme inhibitors[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2002, 40(8): 1414–1421.
- [41] McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial[J]. *Lancet*, 2003, 362(9386): 767–771.
- [42] Konstam MA, Neaton JD, Dickstein K, et al. Effects of high-dose versus low-dose losartan on clinical outcomes in patients with heart failure (HEAAL study): a randomised, double-blind trial[J]. *Lancet*, 2009, 374(9704): 1840–1848.
- [43] McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371: 993–1004.
- [44] CIBIS- II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS- II): a randomised trial[J]. *Lancet*, 1999, 353(9146): 9–13.
- [45] MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF)[J]. *Lancet*, 1999, 353(9169): 2001–2007.
- [46] Packer M, Fowler MB, Roecker EB, et al. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study[J]. *Circulation*, 2002, 106(17): 2194–2199.
- [47] Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators[J]. *N Engl J Med*, 1999, 341(10): 709–717.
- [48] Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction[J]. *N Engl J Med*, 2003, 348(14): 1309–1321.
- [49] Li X, Zhang J, Huang J, et al. A multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study of the effects of qili qiangxin capsules in patients with chronic heart failure[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62(12): 1065–1072.

- [50] Liao YH, Cheng LX, Tu YS, et al. Mechanism of anti- β -adrenoceptor antibody mediated myocardial damage in dilated cardiomyopathy[J]. *J Tongji Med Univ*, 1997, 17(1):5-8.
- [51] Nagatomo Y, Yoshikawa T, Okamoto H, et al. Presence of autoantibody directed against β_1 -adrenergic receptors is associated with amelioration of cardiac function in response to carvedilol: Japanese Chronic Heart Failure (J-CHF) Study[J]. *J Cardiac Fail*, 2015, 21(3):198-207.
- [52] Waagstein F, Bristow MR, Swedberg K, et al. Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy (MDC) Trial Study Group [J]. *Lancet*, 1993, 342(8885):1441-1446.
- [53] Figulla HR, Gietzen F, Zeymer U, et al. Diltiazem improves cardiac function and exercise capacity in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. Results of the Diltiazem in Dilated Cardiomyopathy Trial [J]. *Circulation*, 1996, 94(3):346-352.
- [54] Liao YH. Interventional study of diltiazem in dilated cardiomyopathy: a report of multiple centre clinical trial in China. Chinese cooperative group of diltiazem intervention trial in dilated cardiomyopathy [J]. *Int J Cardiol*, 1998, 64(1):25-30.
- [55] 魏晶晶, 袁璟, 汪朝晖, 等. β 受体阻滞剂/地尔硫草治疗扩张型心肌病患者病死率的 Meta 分析[J]. *临床心血管病杂志*, 2017, 33(2):128-132.
- [56] Wallukat G, Reinke P, Dörfel WV, et al. Removal of autoantibodies in dilated cardiomyopathy by immunoadsorption[J]. *Int J Cardiol*, 1996, 54(2):191-195.
- [57] Ameling S, Herda LR, Hammer E, et al. Myocardial gene expression profiles and cardiodepressant autoantibodies predict response of patients with dilated cardiomyopathy to immunoadsorption therapy[J]. *Eur Heart J*, 2013, 34(9):666-675.
- [58] Yoshikawa T, Baba A, Akaishi M, et al. Immunoadsorption therapy for dilated cardiomyopathy using tryptophan column-A prospective, multicenter, randomized, within-patient and parallel-group comparative study to evaluate efficacy and safety[J]. *J Clin Apher*, 2016, 31(6):535-544.
- [59] Schwartz J, Padmanabhan A, Aqui N, et al. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice-Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Seventh Special Issue[J]. *J Clin Apher*, 2016, 31(3):149-162.
- [60] 廖玉华, 程翔, 袁璟. 心血管病免疫学治疗路在何方[J]. *临床心血管病杂志*, 2018, 34(1):1-4.
- [61] 杨英珍, 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[J]. *中国中西医结合杂志*, 2001, 21(4):254-256.
- [62] Zhu YS, Li YL, Ju JQ, et al. Oral chinese herbal medicine for treatment of dilated cardiomyopathy: A systematic review and Meta-analysis [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2016, 2016:1819794.
- [63] Zhang L, Lu Y, Jiang H, et al. Additional use of trimetazidine in patients with chronic heart failure[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 59(10):913-922.
- [64] Gao D, Ning N, Niu X, et al. Trimetazidine: a meta-analysis of randomized controlled trials in heart failure [J]. *Heart*, 2011, 97(4):278-286.
- [65] Grajek S, Michalak M. The effect of trimetazidine added to pharmacological treatment on all-cause mortality in patients with systolic heart failure[J]. *Cardiology*, 2015, 131(1):22-29.
- [66] Mortensen SA, Rosenfeldt F, Kumar A, et al. The effect of coenzyme Q10 on morbidity and mortality in chronic heart failure: results from Q-SYMBIO: a randomized double-blind trial[J]. *JACC Heart Fail*, 2014, 2(6):641-649.
- [67] Bart BA, Goldsmith SR, Lee KL, et al. Ultrafiltration in decompensated heart failure with cardiorenal syndrome[J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(24):2296-2304.
- [68] 李双双, 李东泽, 马依彤. 血液超滤治疗急性心力衰竭综合征的 Meta 分析[J]. *重庆医学*, 2015, 44(24):3376-3380.
- [69] 胡大一, 冯新庆. 2015 心衰超滤脱水装置临床应用中国专家建议[J]. *中国心血管病研究*, 2015, 13(12):1104, 1118.
- [70] 心力衰竭超滤治疗专家组. 心力衰竭超滤治疗建议[J]. *中华心血管病杂志*, 2016, 44(6):477-482.
- [71] Mehra MR, Canter CE, Hannan MM, et al. The 2016 international society for heart lung transplantation listing criteria for heart transplantation: A 10-year update[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2016, 35(1):1-23.
- [72] McNally EM, Golbus JR, Puckelwartz MJ. Genetic mutations and mechanisms in dilated cardiomyopathy[J]. *J Clin Invest*, 2013, 123(1):19-26.
- [73] 方位, 罗蓉, 李小平. 家族性扩张型心肌病常见突变的研究进展[J]. *医学综述*, 2016, 22(18):3537-3540.
- [74] 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 [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2002, 99(2):901-906.
- [75] Komamura K, Tatsumi R, Miyazaki J, et al. Treatment of dilated cardiomyopathy with electroporation of hepatocyte growth factor gene into skeletal muscle[J]. *Hypertension*, 2004, 44(3):365-371.
- [76] Goser S, Ottl R, Brodner A, et al. Critical role for monocyte chemoattractant protein-1 and macrophage inflammatory protein-1 α in induction of experimental autoimmune myocarditis and effective anti-

- monocyte chemoattractant protein-1 gene therapy[J]. *Circulation*, 2005, 112(22): 3400—3407.
- [77] Melacini P, Basso C, Angelini A, et al. Clinicopathological profiles of progressive heart failure in hypertrophic cardiomyopathy[J]. *European Heart J*, 2010, 31(17): 2111—2123.
- [78] Maisch B. Alcoholic cardiomyopathy The result of dosage and individual predisposition[J]. *Herz*, 2016, 41(6): 484—493.
- [79] Walsh CR, Larson MG, Evans JC, et al. Alcohol consumption and risk for congestive heart failure in the Framingham Heart Study[J]. *Ann Intern Med*, 2002, 136(3): 181—191.
- [80] Fairweather D, Cooper LT Jr, Blauwet LA. Sex and gender differences in myocarditis and dilated cardiomyopathy[J]. *Curr Probl Cardiol*, 2013, 38(1): 7—46.
- [81] Li W, Li H, Long Y. Clinical characteristics and long-term predictors of persistent left ventricular systolic dysfunction in peripartum cardiomyopathy[J]. *Can J Cardiol*, 2016, 32(3): 362—368.
- [82] Hilfiker-Kleiner D, Haghikia A, Nonhoff J, et al. Peripartum cardiomyopathy: current management and future perspectives[J]. *Eur Heart J*, 2015, 36(18): 1090—1097.
- [83] Bozkurt B, Colvin M, Cook J, et al. Current diagnostic and treatment strategies for specific dilated cardiomyopathies; A scientific statement from the American Heart Association [J]. *Circulation*, 2016, 134(23): e579—e646.
- [84] Deshmukh PM, Krishnamani R, Romanyshyn M, et al. Association of angiotensin converting enzyme gene polymorphism with tachycardia cardiomyopathy[J]. *Int J Mol Med*, 2004, 13(3): 455—458.
- [85] Shinbane JS, Wood MA, Jensen DN, et al. Tachycardia-induced cardiomyopathy: a review of animal models and clinical studies[J]. *J Am Coll Cardiol*, 1997, 29(4): 709—715.
- [86] Fenelon G, Wijns W, Andries E, et al. Tachycardiomyopathy: mechanisms and clinical implications[J]. *Pacing Clin Electrophysiol*, 1996, 19(1): 95—106.
- [87] Gopinathannair R, Etheridge SP, Marchlinski FE, et al. Arrhythmia-induced cardiomyopathies: mechanisms, recognition, and management [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 66(15): 1714—1728.
- [88] Malcom J, Arnold O, Howlett JG, et al. Canadian Cardiovascular Society Consensus Conference guidelines on heart failure—2008 update: best practices for the transition of care of heart failure patients, and the recognition, investigation and treatment of cardiomyopathies[J]. *Can J Cardiol*, 2008, 24(1): 21—40.
- [89] Watanabe H, Okamura K, Chinushi M, et al. Clinical characteristics, treatment, and outcome of tachycardia induced cardiomyopathy[J]. *Int Heart J*, 2008, 49(1): 39—47.
- [90] Nerheim P, Birger-Botkin S, Piracha L, et al. Heart failure and sudden death in patients with tachycardia-induced cardiomyopathy and recurrent tachycardia[J]. *Circulation*, 2004, 110(3): 247—252.
- [91] Li Q, Liu M, Hou J, et al. The prevalence of Keshan disease in China [J]. *Int J Cardiol*, 2013, 168(2): 1121—1126.
- [92] 赵德超, 梁雨亭, 田野. 克山病的诊治进展[J]. *临床心血管病杂志*, 2017, 33(4): 300—303.
- [93] Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62(16): e147—239.
- [94] O'Connor CM, Whellan DJ, Lee KL, et al. Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure; HF-ACTION randomized controlled trial [J]. *JAMA*, 2009, 301(14): 1439—1450.
- [95] Piepoli MF, Corrà U, Benzer W, et al. Secondary prevention through cardiac rehabilitation: from knowledge to implementation. A position paper from the Cardiac Rehabilitation Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation[J]. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 2010, 17(1): 1—17.