

Research progresses of left ventricular noncompaction

LI Xinyang, REN Weidong*

(Department of Ultrasound, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, China)

[Abstract] Left ventricular noncompaction (LVNC) is a kind of cardiomyopathy caused by the disorder of embryonic densification process, characterized with abnormally thick left ventricular trabeculation and deep myocardial recesses. Echocardiography is a common method for diagnosing LVNC, but the diagnostic criteria are not uniform. With the development of new ultrasound techniques, three-dimensional echocardiography and CEUS can help diagnose LVNC. The pathogenesis, genetics and disease outcomes are still unsolved. The research progresses of LVNC were reviewed in this article.

[Key words] Left ventricular noncompaction; Echocardiography; Diagnosis

DOI: 10.13929/j.1003-3289.201803033

左心室心肌致密化不全研究进展

李欣洋,任卫东*

(中国医科大学附属盛京医院超声科,辽宁 沈阳 110004)

[摘要] 左心室心肌致密化不全(LVNC)是胚胎时期致密化过程障碍所致的一种心肌病,表现为心室内异常粗大的肌小梁和相互交织的深陷窝。超声心动图是诊断 LVNC 的常用方法,但尚无统一标准。随着超声新技术的发展,实时三维超声心动图和 CEUS 可辅助诊断 LVNC。目前 LVNC 的发病机制、遗传学和疾病结局尚不清楚。本文对 LVNC 的研究进展进行综述。

[关键词] 左心室心肌致密化不全;超声心动描记术;诊断

[中图分类号] R541.6; R540.45 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003-3289(2018)11-1716-04

左心室心肌致密化不全(left ventricular noncompaction, LVNC)又称左心室小梁过度化、“海绵状”心肌及“蜂窝状”心肌,是左心室心肌结构异常的心肌病。LVNC 多与遗传性疾病有关,特别是神经肌肉疾病(neuromuscular disorders, NMDs)和染色体缺陷^[1]。LVNC 好发于心尖部和左心室游离壁,其交织成网的心肌陷窝由左心室供血,与冠状动脉血流灌注不同。单纯 LVNC 患者通常无临床症状,但可并发心力衰竭、血栓栓塞和室性心律失常^[2]。本文对

LVNC 的研究进展进行综述。

1 分类

LVNC 有诸多分类,根据发病时间,可分为先天型及后天型,前者是早期胚胎心脏发育过程中心肌致密化进程紊乱所致,后者可发生在出生后任何阶段,可能由心肌细胞损伤导致连接间隙功能障碍所致^[3]。根据是否合并其他心脏结构异常, LVNC 可分为非孤立型和孤立型,非孤立型 LVNC 常合并的先天性心脏病有房间隔缺损、室间隔缺损、左心室发育不良综合征、肺动脉狭窄和三尖瓣下叶畸形等。根据临床表现, LVNC 可分为有症状型和无症状型,有症状型可表现为心力衰竭、心律失常及血栓栓塞^[4]。根据心脏表现, LVNC 又可分为扩张型、肥厚型、肥厚合并扩张型及限制型^[5]。国际心脏病学指南中并未涉及 LVNC 具体的分类和表型的定义,但区分症状型和无症状型

[基金项目] 国家自然科学基金(81571686)。

[第一作者] 李欣洋(1993—),女,辽宁沈阳人,在读硕士。研究方向:心血管超声诊断学。E-mail: hai1042288041@163.com

[通信作者] 任卫东,中国医科大学附属盛京医院超声科,110004。

E-mail: renwd01@163.com

[收稿日期] 2018-03-25 **[修回日期]** 2018-06-29

LVNC 具有重要临床意义^[6]。

2 病因学和病理生理学

目前, LVNC 的病因尚不清楚, 有假说^[7]认为 LVNC 是左心室心肌早期发育过程中致密化进程受到干扰, 导致左心室心肌致密化不全。胚胎发育第 4 周, 心肌呈“海绵状”结构, 相互交织成网状, 内含大量血窦, 与心腔内血液进行气体和营养交换, 此时心肌为非致密心肌; 胚胎发育第 5~8 周, 心肌逐渐致密化并分层, 心肌致密化顺序为从心外膜逐渐向心内膜、从底部逐渐向心尖部发展, 心肌间陷窝被压缩而形成毛细血管, 形成冠状动脉微循环系统^[8]。致密化过程常伴心肌细胞生长和心腔内压力升高^[7], 心肌细胞呈螺旋生长是左心室心肌扭转收缩的先决条件, 若致密化过程受到阻碍, 则左心室旋转, 收缩功能受损, 导致心肌功能不全。

3 遗传学

LVNC 与超过 40 种基因突变和染色体缺陷相关, 但其间的因果关系尚未明确^[4]。有研究^[9]以美国医学遗传学和基因组学学会 (American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG) 指南为遗传分类标准, 发现 TTN、LMNA 和 MYBPC3 是与 LVNC 最相关的基因。有学者^[10]认为, 在不同的 LVNC 患者中, 相同的遗传缺陷可呈不同的表现型, 仅 HCN4 突变与 LVNC 窦性心律不齐相关性较强, 而 LMNA 突变与 LVNC 的房室传导阻滞和室性心律失常相关^[11]。也有学者^[12]认为 LVNC 在家族中通常不会发生特定的基因突变, 但在携带此类基因突变的家族中, 心脏表现类型可呈多种多样。

LVNC 家族性发生率可达 17%~50%, 可表现为常染色体显性遗传特征 (MYH7 突变)、常染色体隐性遗传特征 (GBE1 突变)、X 连锁遗传特征 (巴氏综合征) 及母性遗传特征 (由于线粒体 DNA 突变导致的线粒体疾病)^[13]。

4 流行病学

目前对 LVNC 的流行病学研究较少, 婴儿每年发病率为 0.8/100 000, 儿童为 0.1/100 000, 而成年人为 0.05%^[1]。LVNC 患者可长期无临床症状, 易致经胸超声心动图、心腔造影和心脏 MRI 漏诊, 故既往报道^[14]中 LVNC 的患病率和发病率可能偏低。

5 临床表现

LVNC 的典型三联征为心力衰竭、心律失常及血栓栓塞。LVNC 患儿的心肌异常可表现为“波浪起伏”式, 从左心室扩张到左心室肥厚, 最终结局为左心

扩张伴心力衰竭。在 LVNC 疾病发展过程中, 60%~70% 患者由于心室功能不全而逐渐发展为心力衰竭, 表现为左心室收缩与舒张功能障碍。LVNC 患者左心室收缩功能障碍的原因尚不明确, 可能是心内膜下心肌血流灌注不足, 而非致密层心肌血流灌注比致密层更差, 导致心肌收缩无力; 其舒张功能障碍则可能是心肌松弛异常或充盈受限所致。成年 LVNC 患者收缩功能障碍发生率为 58%~76%, 心力衰竭为 53%~73%; LVNC 患儿收缩功能障碍发生率为 60%~63%, 心力衰竭为 30%~63%^[1]。

6 诊断

目前常用经胸超声心动图诊断 LVNC, 同时, 心脏 MRI 也广泛应用于诊断 LVNC, 但是关于 LVNC 的诊断标准和最佳诊断方法尚未达成共识。进行临床风险分层和遗传信息筛查可能有助于诊断 LVNC。LVNC 需更适合的诊断标准, 如以非致密层与致密层之比为基础的诊断标准, 而测量方式则需与左心室节段评价相结合。

6.1 超声心动图 目前有 3 种诊断标准。①左心室心肌表面可见显著的肌小梁, 肌小梁之间存在相互交织的深陷窝, 心外膜到肌小梁的波谷间距 (x) 与心外膜到肌小梁的波峰间距 (y) 之比小于 0.5, 且自乳头肌到心尖部逐渐减小; 修改后的标准采用左心室 18 节段模型, 在胸骨旁短轴切面舒张末期测量心尖部前外侧区 $x/y < 0.5$, 敏感度和特异度更高^[15]; ②将双层心肌分为非致密层和致密层, 非致密层与致密层比值 > 2 、未发现其他先天性心脏异常及 CDFI 示深陷窝与左心室心腔存在彩色血流交通; 根据此标准评估收缩期的可重复性和诊断效能较低^[16]; ③左心室腔存在 > 3 个肌小梁, 左心室心肌非致密层和致密层深陷窝与左心室心腔存在血流交通^[15]; 根据此标准可能导致诊断过度, 故临床应用较少。

实时三维超声心动图新技术能同时显示心腔内肌小梁和交织成网的深陷窝, 可在各平面以多角度进行任意切割扫查, 从底部到心尖部多方向追踪可疑小梁回声, 呈现整体肌小梁结构^[17]。与二维超声心动图相比, 三维超声心动图可提供左心室整体“金字塔型”数据集, 评估心肌致密化不全的累及范围及病变程度, 为临床提供重要信息。

CEUS 主要用于鉴别诊断。心肌致密化不全较难与正常心肌小梁、肥厚型心肌病、扩张型心肌病和左心室血栓等相鉴别。常规超声心动图诊断肥胖患者或肺部疾病患者受限时, 可应用左心室心腔造影改善心内

膜显影,在造影模式清晰显示患者心腔内致密化和非致密化心肌,造影剂可进入肌小梁之间的深陷窝,有助于诊断与鉴别诊断^[18]。

6.2 心脏 MRI 心脏 MRI 的时间和空间分辨力高,可更好地鉴别心肌非致密层和致密层,准确显示左心室肌小梁的病变程度及病变范围,有助于鉴别诊断致密不全心肌与心尖肥厚性心肌病、假腱索等^[19],但目前心脏 MR 诊断 LVNC 的标准尚不统一。有学者^[20]提出,将左心室心肌分为非致密层和致密层,心室舒张末期时测量非致密心肌与致密心肌的比值 >2.3 。还有学者^[19]提出,心室收缩末期短轴测量非致密心肌与致密心肌的比值 >2 时,可诊断为 LVNC。Ivanov 等^[21]认为肌小梁的质量超过左心室整体质量的 20% 即可诊断为 LVNC。

6.3 心电图 心律失常是 LVNC 的主要临床表现之一,包括窦性心动过缓、预激综合征、心房颤动、房室传导阻滞、束支传导阻滞、QT 间期延长、非持续室性心动过速和持续室性心动过速甚至心室颤动等^[22]。LVNC 发生心律失常的电生理机制尚不明确,可能是非致密化部位室壁扩张,等容收缩时室壁张力增加,心肌细胞灌注不足,引起组织损伤和心肌重构,从而导致心肌电生理紊乱^[23]。为避免心源性猝死(sudden cardiac death, SCD),可应用动态心电图监测或植入心电记录仪以检测严重心律失常。

7 治疗

7.1 无创性治疗方法 有临床症状或合并其他心脏疾病的 LVNC 患者应避免重度体育锻炼和剧烈活动,尤其是爆发性活动。LVNC 伴收缩功能不全的患者不应参加职业体育活动。对于 LVNC 合并心力衰竭患者,治疗方法与心力衰竭相同^[24]。利尿剂、血管紧张素转换酶抑制剂、血管紧张素受体阻滞剂、 β 受体阻滞剂可用于拮抗神经体液因子的过度激活,有利于改善收缩或舒张功能障碍,阻止或延缓心室重构^[25]。对于 LVNC 合并心房颤动、有心源性栓塞事件发生、严重收缩功能障碍,或已被证实心房或心室血栓者,建议口服抗凝药物。对于严重心力衰竭患者,需应用正性肌力药物^[24]。

7.2 侵入性治疗方法 LVNC 合并严重心律失常,如室性心动过速时,需要植人体内自动除颤器(auto-implanted-cardiac defibrillator, ICD),以防止 SCD^[26]。对于收缩功能正常但存在其他危险因素者,如 SCD 家族史、既往晕厥史或呈非持续性室性心动过速,则建议使用 ICD^[7]。对于心力衰竭、收缩功能降低和室内收

缩不同步的患者,需给予心脏再同步治疗^[26]。如果 LVNC 合并心力衰竭发展为难治性心力衰竭、且不能立即进行心脏移植,应考虑植入心室辅助装置进行短期过度治疗^[27]。LVNC 引起顽固性心力衰竭时,应考虑心脏移植。若 LVNC 患者合并其他先天性心脏畸形,应先手术治疗心脏畸形以缓解心力衰竭、改善心脏功能。

[参考文献]

- [1] Finsterer J, Stoellberger C, Towbin JA. Left ventricular noncompaction cardiomyopathy: Cardiac, neuromuscular, and genetic factors. *Nat Rev Cardiol*, 2017, 14(4):224-237.
- [2] Hussein A, Karimianpour A, Collier PA. Isolated noncompaction of the left ventricle in adults. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 66(5): 578-585.
- [3] 阮琴韵, 屈朝阳, 林晓燕, 等. 左室心肌致密化不全患者左室结构与功能关系分析. *中国医学影像技术*, 2008, 24(4):535-537.
- [4] Belanger AR, Miller MA, Donthireddi UR, et al. New classification scheme of left ventricular noncompaction and correlation with ventricular performance. *Am J Cardiol*, 2008, 102(1):92-96.
- [5] 李方方, 任卫东, 吴丹, 等. 心肌致密化不全影像学诊断及基因研究现状. *实用医院临床杂志*, 2016, 13(5):29-33.
- [6] Weir-Mccall JR, Yeap PM, Papagiorcopulo C, et al. Left ventricular noncompaction anatomical phenotype or distinct cardiomyopathy? *J Am Coll Cardiol*, 2016, 68(20):2157-2165.
- [7] Bennett CE, Freudenberger R. The current approach to diagnosis and management of left ventricular noncompaction cardiomyopathy: Review of the literature. *Cardiol Res Pract*, 2016, 2016:5172308.
- [8] Henderson DJ, Anderson RH. The development and structure of the ventricles in the human heart. *Pediatr Cardiol*, 2009, 30(5): 588-596.
- [9] Sedaghat-Hamedani F, Haas J, Zhu F, et al. Clinical genetics and outcome of left ventricular non-compaction cardiomyopathy. *Eur Heart J*, 2017, 38(46):3449-3460.
- [10] Schweizer PA, Schröter J, Greiner S, et al. The symptom complex of familial sinus node dysfunction and myocardial noncompaction is associated with mutations in the HCN4 Channel. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 64(8):757-767.
- [11] Liu ZY, Shan H, Huang J, et al. A novel lamin A/C gene missense mutation (445 V>E) in immunoglobulin-like fold associated with left ventricular non-compaction. *Europace*, 2016, 18(4):617-622.
- [12] Finsterer J, Zarrouk-Mahjoub S. Considerations about the genetics of left ventricular hypertrabeculation/non-compaction. *Cardiol Young*, 2015, 25(7):1435-1437.
- [13] Van Waning JI, Caliskan K, Hoedemaekers YM, et al.

- Genetics, clinical features, and long-term outcome of noncompaction cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71(7):711-722.
- [14] 李剑明, 史蓉芳. 心肌致密化不全的诊断及影像学特征. *中国医学影像技术*, 2012, 28(7):1411-1414.
- [15] Stoellberger C, Gerecke B, Finsterer JA. Refinement of echocardiographic criteria for left ventricular noncompaction. *Int J Cardiol*, 2013, 165(3):463-467.
- [16] Caselli S, Autore C, Serdoz A, et al. Three-dimensional echocardiographic characterization of patients with left ventricular noncompaction. *J Am Soc Echocardiogr*, 2012, 25(2):203-209.
- [17] Joong A, Hayes DA, Anderson BR, et al. Comparison of echocardiographic diagnostic criteria of left ventricular noncompaction in a pediatric population. *Pediatr Cardiol*, 2017, 38(7):1493-1504.
- [18] Zhang X, Yuan L, Qiu L, et al. Incremental value of contrast echocardiography in the diagnosis of left ventricular noncompaction. *Front Med*, 2016, 10(4):499-506.
- [19] Nucifora G, Sree Raman K, Muser D, et al. Cardiac magnetic resonance evaluation of left ventricular functional, morphological, and structural features in children and adolescents vs. young adults with isolated left ventricular noncompaction. *Int J Cardiol*, 2017, 246:68-73.
- [20] Jacquier A, Thuny F, Jop B, et al. Measurement of trabeculated left ventricular mass using cardiac magnetic resonance imaging in the diagnosis of left ventricular noncompaction. *Eur Heart J*, 2010, 31(9):1098-1104.
- [21] Ivanov A, Dabiesingh DS, Bhumireddy GP, et al. Prevalence and prognostic significance of left ventricular noncompaction in patients referred for cardiac magnetic resonance imaging. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2017, 10(9):e006174.
- [22] 许海燕, 方丕华, 赵世华, 等. 心肌致密化不全患者的常规心电图及心律失常分析. *中华老年心脑血管病杂志*, 2012, 14(5):478-480.
- [23] Steffel J, Huerlimann D, Namdar M, et al. Long-term follow-up of patients with isolated left ventricular noncompaction-role of electrocardiography in predicting poor outcome. *Circ J*, 2011, 75(7):1728-1734.
- [24] Stoellberger C, Wegner C, Finsterer J. CHADS2-and CHA2DS2VASc scores and embolic risk in left ventricular hypertrabeculation/noncompaction. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2013, 22(6):709-712.
- [25] Li J, Franke J, Pribe-Wolferts R, et al. Effects of β -blocker therapy on electrocardiographic and echocardiographic characteristics of left ventricular noncompaction. *Clin Res Cardiol*, 2015, 104(3):241-249.
- [26] Caliskan K, Szili-Torok T, Theuns DA, et al. Indications and outcome of implantable cardioverter-defibrillators for primary and secondary prophylaxis in patients with noncompaction cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2011, 22(8):898-904.
- [27] Tian LQ, Zhou QC, Zhou J, et al. Ventricular non-compaction cardiomyopathy: Prenatal diagnosis and pathology. *Prenat Diagn*, 2015, 35(3):221-227.

《中国医学影像技术》投稿要求(三)

15 计量单位 采用国际单位制并严格执行国家标准 GB 3100~3201《量和单位》的规定,使用法定计量单位,不再使用 N(当量浓度)、M(克分子浓度)、百分比浓度[% (V/V)、% (m/m)]等已废除的非标准计量单位和符号。

16 统计学符号 以国家标准 GB/T 3358.1-1993《统计学名词及符号》为准,样本算术平均数用英文小写斜体 \bar{x} ;标准差用英文小写斜体 s ; t 检验用英文小写 t ; F 检验用英文大写 F ;卡方检验用希文斜体 χ^2 ;相关系数用英文小写斜体 r ;自由度用希文斜体 γ ;概率用英文大写斜体 P ;样本数用英文小写斜体 n 。

17 统计学方法 需注明使用的统计学软件名称和版本,以及所使用的统计学方法。率的计算保留小数点后两位,年龄需要提供 \bar{x} 或者中位年龄,保留小数点后一位。

18 图片 研究论著类论文和短篇报道均需附有相应患者的影像学资料,图片分辨率应在 300 dpi 以上, JPG/JEPG 格式,有良好的清晰度和对比度,最好是医院图像工作站中直接提取的图像。每图下面应标有图序号、图题、图说(解释图片内容的文字),文中应有图位。图中箭示或文字应有说明,病理图应注明染色方法及放大倍数。