

二尖瓣瓣叶在功能性二尖瓣反流发生机制中的角色

亢玉 综述 张庆 审校

(四川大学华西医院心内科, 四川 成都 610041)

【摘要】功能性二尖瓣反流是心力衰竭的常见并发症,是影响心力衰竭患者预后的独立危险因素。其发生主要是因左心室重构导致作用于二尖瓣瓣叶的一对反向作用力即牵拉力和关闭力的失衡,以及二尖瓣瓣环的扩张形变所致,而其中二尖瓣瓣叶曾被认为具有正常的结构与功能,仅作为“被动参与者”。近期国内外的研究发现二尖瓣瓣叶也主动参与了该过程,不仅有生物化学水平的改变,而且在表观形态上呈现瓣叶总面积的增加。由于这种适应性瓣叶增大相对于左心室和二尖瓣瓣环重构的比值不同,而表现为不同程度的功能性二尖瓣反流。

【关键词】心力衰竭;功能性二尖瓣反流;二尖瓣瓣叶

【中图分类号】 R542.5⁺1

【文献标志码】 A

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2016.04.013

Role of Mitral Leaflets in Pathogenesis of Functional Mitral Regurgitation

KANG Yu, ZHANG Qing

(Department of Cardiology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan, China)

【Abstract】 Functional mitral regurgitation (FMR) is a common complication of heart failure, and also an independent risk factor of poor prognosis. The imbalance of closing and tethering forces due to left ventricular remodeling and mitral annular dilation contributes mainly to the occurrence of FMR, where the mitral valve leaflets used to be considered as passive participants with normal structure and function. However, recent studies have revealed that mitral valve leaflets are active participants in the pathogenesis of FMR, which not only display adaptive biochemical changes, but also demonstrate morphological enlargement. The adaptive enlargement in mitral valve leaflets relative to ventricular and mitral annular remodeling may become another contributor to the degree of FMR in patients with heart failure.

【Key words】 Heart failure; Functional mitral regurgitation; Mitral valve leaflets

二尖瓣器(mitral apparatus)是一个复杂而精密的结构,包括二尖瓣瓣环、瓣叶、乳头肌、各级腱索,甚至包括心房、心室,只有各组分的功能完整且相互协调工作时,才能起到房室间阀门的作用,保证有效的心室充盈和排空^[1]。原发性二尖瓣反流的病因是各种因素导致的二尖瓣瓣叶损害,而功能性二尖瓣反流(functional mitral regurgitation, FMR),又称继发性二尖瓣反流,是由于左心室局部或整体重构而导致结构正常的二尖瓣瓣叶收缩期关闭不全^[2]。

FMR是心力衰竭的常见并发症,可见于缺血性或非缺血性心肌病患者^[3]。FMR使50%的左心室血液在收缩早期的主动脉瓣开放前即反流回心房,加重了心房心室的负荷,并通过神经体液、细胞因子等调节,加剧心室重构及心功能恶化,形成恶性循环。FMR已

被证实是增加心力衰竭患者全因死亡率、心血管病死率及心力衰竭再住院率的独立危险因素,且反流程度越重,对患者预后的不良影响越大^[4]。

正因为如此,对FMR发生机制的探究从未停止,以期从中获得有效的治疗方案从而改善预后。目前被广泛接受的FMR理论是:左心室重构导致作用于二尖瓣瓣叶的一对反向作用力——牵拉力和关闭力的失衡,以及瓣环的扩张形变,使得瓣叶收缩期关闭不全。因此,FMR被认为是源于左心室的疾病,二尖瓣瓣叶仅是“被动参与者”;但是,近些年多个针对心力衰竭患者二尖瓣瓣叶的研究对其在FMR发生机制中的角色有了新认识,试图从一个全新的角度完善FMR的发病机制。

1 FMR是左心室的疾病

基金项目:国家自然科学基金(81470508)

作者简介:亢玉(1990—),在读硕士,主要从事心力衰竭的基础与临床、心脏功能的超声研究。Email:378809973@qq.com

通信作者:张庆(1968—),教授,博士生导师,博士,主要从事心力衰竭的基础与临床、心脏功能的超声研究。Email:qzhang2000cn@yahoo.com

正常生理状态下,左心室在收缩期其压力迅速上升给二尖瓣瓣叶提供关闭力,同时乳头肌、腱索牵拉瓣叶防止其脱入心房,这一对平衡力保证了前后瓣叶在收缩期闭合完全。在心力衰竭患者中,心肌收缩力减弱导致瓣叶关闭力减弱,心室重塑,尤其是乳头肌附着处的心肌向外、向心尖的移位导致对瓣叶的牵拉力增加,使得二尖瓣瓣叶收缩期远离二尖瓣瓣环平面而呈拱形膨出,前后瓣叶对合不全形成反流口^[5-7]。二尖瓣瓣叶的膨出程度已被证明与 FMR 的严重程度呈正相关^[8]。

心室间或心室内电传导延迟,收缩不同步是心力衰竭患者中的常见现象,是心力衰竭再住院以及心血管事件发生的独立危险因素^[9]。近年的研究发现左心室的收缩不同步也与 FMR 的发生相关^[10]。在经心脏再同步治疗后,FMR 可以随着心功能的改善而出现反流程度的减轻^[11-12]。

2 二尖瓣瓣环在 FMR 中的角色

二尖瓣瓣环是二尖瓣瓣叶附着的位置,结构上区分左心房与左心室。瓣环在与主动脉根部连接处近似直线,在间隔-侧壁方向的直径短于瓣叶前后联合连线方向的直径,在二维平面上呈 D 形^[13]。但二尖瓣瓣环并非平面结构,而呈现出在前后联合连线方向上凹陷的马鞍形。Salgo 等^[14]发现该凹陷的程度越大,二尖瓣瓣叶在收缩期受到的压力越小。此外,二尖瓣瓣环的形态可以随着房室的收缩而动态地变化,促进瓣叶的闭合以及减轻瓣叶所承受的压力^[15]。在心力衰竭患者中,伴随心室、心房的重构,二尖瓣瓣环在间隔-侧壁方向的扩大更加明显而使瓣环趋于圆形^[5],马鞍形的立体结构亦逐渐趋于平面,并有瓣环收缩力减弱,这些均能促使 FMR 的发生^[6]。

3 二尖瓣瓣叶主动参与 FMR

FMR 的发生是个复杂的多因素过程,虽然大量研究已阐明了结构功能异常的心房、心室或瓣环可独立或相互作用而引起 FMR,却未能解释在相同程度心室重构、瓣环扩大的患者中存在不同程度反流的现象。近年,人们把目光转向曾被认为是“被动参与者”的二尖瓣瓣叶。

3.1 压力变化下二尖瓣瓣叶分子生物水平变化

早期研究发现,组织受到机械牵拉刺激后,可通过生长因子、蛋白激酶、细胞骨架等的变化促进细胞生长和组织分化,最终在组织表现上呈现为适应性生长^[16]。因此有研究者提出设想,即心力衰竭患者的二尖瓣瓣叶在长期持续负荷增加的情况下也有微观结构的变化。

Quick 等^[17]通过建立缺血性二尖瓣反流的动物模型,验证了二尖瓣瓣叶在压力负荷增加的情况下有细胞外基质成分的改变,其胶原含量较正常对照增

加。Grande-Allen 等^[18-19]将接受心脏移植的充血性心力衰竭患者的受体心脏与进行尸检病理的正常心脏进行配对比较,发现有多种细胞内外成分含量的变化,如 DNA、糖胺聚糖、胶原的质量浓度有所增加,而水分减少。经过对解剖样本进行机械应力测试,心力衰竭患者的二尖瓣瓣叶僵硬性更高,黏滞性更低。这都说明,二尖瓣瓣叶在慢性心力衰竭患者中并非是肉眼观察到的完全“正常”。

因此,上述研究者认为心室的重构是导致二尖瓣瓣叶重塑主要因素,而 O'Brien 等^[20]认为二者有可能为神经内分泌异常激活的共同结局,其因果关系不明确。Stephens 等^[21]通过在动物二尖瓣后瓣穿孔建立二尖瓣反流模型,使二尖瓣瓣叶在反流状态下受到的机械压力增加,但避免了神经内分泌异常激活的影响,结果发现,在未穿孔处理的前瓣叶仍有基质成分的改变。验证了单纯压力负荷增加可以导致二尖瓣瓣叶细胞生物水平改变的假设。

3.2 压力变化下二尖瓣瓣叶表观形态学变化

在影像学还不能提供二尖瓣瓣叶几何结构信息时,Timek 等^[22]采用快速起搏成功建立心动过速性心肌病以及 FMR 的动物模型,在垂直于前后联合的二尖瓣前后瓣叶中线上做连续多个不透光的金属标记,借此在 X 线透视下记录瓣叶长度,结果发现前后瓣叶总长度均有增加,以瓣膜边缘部分的长度增加最为明显。更有趣的是,Grande-Allen 等发现心力衰竭患者二尖瓣前瓣边缘的 DNA 浓度较正常对照更为明显增加。究其原因,可能是该区域二尖瓣瓣叶对合时承受更大的压力释放,以及瓣环和瓣下结构的牵拉力所致。

三维超声心动图的发展使得研究活体内二尖瓣瓣叶的立体结构成为可能,可在舒张期测量二尖瓣瓣叶的总伸展面积。Chaput 等^[23]将建立的下壁心肌梗死动物模型分为两组,其中一组在其心肌梗死区域做补片以限制心肌缺血后的左心室重构,另一组作为对照。3 个月后,对照组发生了明显的左心室重构以及中-重度的二尖瓣反流,经三维超声心动图测得的二尖瓣瓣叶总面积明显的增加。而补片处理组没有明显左心室和瓣环重构,没出现二尖瓣反流,二尖瓣瓣叶面积也没有变化。这提示心肌缺血后左心室重构扩张的过程除了导致 FMR 的发生,还是刺激二尖瓣瓣叶生长的主要因素。

3.3 二尖瓣瓣叶与 FMR 的关系:“供”少于“需”

如前所述,二尖瓣瓣环扩张使房室间的通道面积增加,那么关闭房室口所需要的瓣叶面积也必然增加,而上述研究已证实在 FMR 形成的过程中同时伴随有二尖瓣瓣叶面积的增加。可以想象,如果瓣叶增长的程度不足以弥补房室口的扩张,反流口即可形成而

导致反流。

利用三维超声心动图, Chaput 等^[24]在舒张末期获得瓣叶的伸展总面积, 在收缩中期测量闭合瓣叶的总表面积来代表关闭房室口所需的瓣叶面积。在心肌病患者中, 发现瓣叶的伸展面积较正常对照增加了 $(35 \pm 20)\%$, 该测值在心肌病组内有无 FMR 的组间没有差异, 但瓣叶伸展总面积与收缩期关闭房室口所需要的瓣叶面积比值在 FMR 组低于正常组和无 FMR 组, 说明可能是二尖瓣瓣叶的生长程度不足以在收缩期关闭房室口而导致了反流的发生。

Beaudoin 等^[25]回顾了 816 例中度以上主动脉瓣反流(aortic regurgitation, AR)患者中 FMR 的发生率, 发现 5.6% 的患者存在 FMR。随即进行了一个横断面研究, 纳入 30 例中度以上 AR 患者, 30 例与 AR 组左室舒张末期内径相配对的缺血性或非缺血性心肌病且合并 FMR 患者及 30 例正常对照。虽然 AR 组与心肌病的患者有相同程度的心室及瓣环重构, 但 AR 组中度以上 FMR 仅 1 例。经三维超声心动图对二尖瓣瓣叶进行分析后发现, 心肌病组中瓣叶总面积与关闭房室口所需的瓣叶面积之比明显低于正常对照与 AR 组, 而该比值在 AR 组保持与正常对照相同的水平。该研究进一步提示了二尖瓣瓣叶若能提供足够与所需关闭面积增加相一致的生长程度, 反流则可避免。

对于影响心力衰竭患者二尖瓣瓣叶生长的因素, Debonnaire 等^[26]也进行了进一步的研究, 其发现瓣叶的生长与二尖瓣瓣叶的膨出面积、瓣环面积、左心室球形指数的增加以及左心室射血分数的下降呈相关性。

因此, 除了二尖瓣瓣叶受力平衡以外, 瓣叶面积与关闭房室口所需面积的“供”与“需”的平衡也是防止 FMR 发生的重要因素。

3.4 二尖瓣瓣叶生长与 FMR 的治疗前景

目前针对心力衰竭的标准药物治疗对 FMR 的治疗来说是不够的, 心脏再同步治疗虽然能够减轻 FMR 并能提高生存率; 但仍有部分患者对该治疗无反应, 各类侵入性手术方式的尝试, 不论二尖瓣瓣环成形术、二尖瓣瓣叶缘对缘修补术、心肌梗死区域补片术等, 都因带来的手术风险及较高的术后复发率而备受争议, 且多项前瞻性研究均没有发现其对生存率有所改善^[2]。目前的研究提示, 在相同程度的左心室及瓣环重构的情况下, 足够的二尖瓣瓣叶生长可避免 FMR 的发生。这无疑为 FMR 的外科手术治疗提供了新的方法, 如可利用心包补片来增加二尖瓣瓣叶面积^[27], 并且可通过对触发瓣叶生长的因素以及信号通路的探究, 为 FMR 治疗药物的研究提供靶点。

因此, FMR 不仅是左心室的疾病, 二尖瓣瓣叶也主动参与了该过程, 其在细胞分子水平上有所改变,

在形态上表现为总面积的增加, 而这种面积增加相对于左心室、二尖瓣瓣环重塑的比值不同决定了心力衰竭患者中 FMR 的程度不同。二尖瓣瓣叶适应性生长的这一发现进一步完善了对 FMR 发生机制的探究, 也为 FMR 的治疗提供了新的方向。

【参考文献】

- [1] Schmitto JD, Lee LS, Mokashi SA, et al. Functional mitral regurgitation[J]. *Cardiol Rev*, 2010, 18(6):285-291.
- [2] Ducas RA, White CW, Wassef AW, et al. Functional mitral regurgitation: current understanding and approach to management[J]. *Can J Cardiol*, 2014, 30(2):173-180.
- [3] de Marchena E, Badiye A, Robalino G, et al. Respective prevalence of the different carpenter classes of mitral regurgitation: a stepping stone for future therapeutic research and development[J]. *J Card Surg*, 2011, 26(4):385-392.
- [4] 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 non-ischaemic dilated cardiomyopathy[J]. *Heart*, 2011, 97(20):1675-1680.
- [5] Tibayan FA, Rodriguez F, Zasio MK, et al. Geometric distortions of the mitral valvular-ventricular complex in chronic ischemic mitral regurgitation[J]. *Circulation*, 2003, 108(Suppl 1):II116-121.
- [6] Yiu SF, Enriquez-Sarano M, Tribouilloy C, et al. Determinants of the degree of functional mitral regurgitation in patients with systolic left ventricular dysfunction: a quantitative clinical study[J]. *Circulation*, 2000, 102(12):1400-1406.
- [7] Nouri M, Tokaldany ML, Shahrzad M, et al. Echocardiographic determinants of ischemic mitral regurgitation[J]. *J Card Surg*, 2013, 28(4):359-365.
- [8] Lin QS, Fang F, Yu CM, et al. Dynamic assessment of the changing geometry of the mitral apparatus in 3D could stratify abnormalities in functional mitral regurgitation and potentially guide therapy[J]. *Int J Cardiol*, 2014, 176(3):878-884.
- [9] Cho GY, Kim HK, Kim YJ, et al. Electrical and mechanical dyssynchrony for prediction of cardiac events in patients with systolic heart failure[J]. *Heart*, 2010, 96(13):1029-1032.
- [10] Liang YJ, Zhang Q, Fang F, et al. Incremental value of global systolic dyssynchrony in determining the occurrence of functional mitral regurgitation in patients with left ventricular systolic dysfunction[J]. *Eur Heart J*, 2013, 34(10):767-774.
- [11] Liang YJ, Zhang Q, Fung JW, et al. Different determinants of improvement of early and late systolic mitral regurgitation contributed after cardiac resynchronization therapy[J]. *J Am Soc Echocardiogr*, 2010, 23(11):1160-1167.
- [12] Goland S, Rafique AM, Mirocha J, et al. Reduction in mitral regurgitation in patients undergoing cardiac resynchronization treatment: assessment of predictors by two-dimensional radial strain echocardiography[J]. *Echocardiography*, 2009, 26(4):420-430.
- [13] di Mauro M, Gallina S, D'Amico MA, et al. Functional mitral regurgitation: from normal to pathological anatomy of mitral valve[J]. *Int J Cardiol*, 2013, 163(3):242-248.
- [14] Salgo IS, Gorman JH 3rd, Gorman RC, et al. Effect of annular shape on leaflet curvature in reducing mitral leaflet stress[J]. *Circulation*, 2002, 106(6):711-717.
- [15] Silbiger JJ. Anatomy, mechanics, and pathophysiology of the mitral annulus[J]. *Am Heart J*, 2012, 164(2):163-176.
- [16] de Filippo RE, Atala A. Stretch and growth: the molecular and physiologic influences of tissue expansion[J]. *Plast Reconstr Surg*, 2002, 109(7):2450-2462.

- [17] Quick DW, Kunzelman KS, Kneebone JM, et al. Collagen synthesis is upregulated in mitral valves subjected to altered stress[J]. *ASAIO J*, 1997, 43(3): 181-186.
- [18] Grande-Allen KJ, Barber JE, Klatka KM, et al. Mitral valve stiffening in end-stage heart failure: evidence of an organic contribution to functional mitral regurgitation[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2005, 130(3): 783-790.
- [19] Grande-Allen KJ, Borowski AG, Troughton RW, et al. Apparently normal mitral valves in patients with heart failure demonstrate biochemical and structural derangements: an extracellular matrix and echocardiographic study[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 45(1): 54-61.
- [20] O'Brien KD, Fishbein DP. Mitral valve abnormalities in congestive heart failure: an interplay between form and function? [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 45(1): 62-64.
- [21] Stephens EH, Nguyen TC, Itoh A, et al. The effect of regurgitation alone are sufficient for leaflet remodeling [J]. *Circulation*, 2008, 118(14 Suppl): S243-S249.
- [22] Timek TA, Lai DT, Dagum P, et al. Mitral leaflet remodeling in dilated cardiomyopathy[J]. *Circulation*, 2006, 114: 1518-1523.
- [23] Chaput M, Handschumacher MD, Guerrero JL, et al. Mitral leaflet adaptation to ventricular remodeling: prospective changes in a model of ischemic mitral regurgitation[J]. *Circulation*, 2009, 120(11 Suppl): S99-S103.
- [24] Chaput M, Handschumacher MD, Tournoux F, et al. Mitral leaflet adaptation to ventricular remodeling: occurrence and adequacy in patients with functional mitral regurgitation[J]. *Circulation*, 2008, 118(8): 845-852.
- [25] Beaudoin J, Handschumacher MD, Morris EL, et al. Mitral valve enlargement in chronic aortic regurgitation as a compensatory mechanism to prevent functional mitral regurgitation in the dilated left ventricle[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61(17): 1809-1816.
- [26] Debonnaire P, Al Amri I, Leong DP, et al. Leaflet remodelling in functional mitral valve regurgitation: characteristics, determinants, and relation to regurgitation severity[J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2015, 16(3): 290-299.
- [27] de Varennes B, Chaurvedi R, Sidhu S, et al. Initial results of posterior leaflet extension for severe type IIIb ischemic mitral regurgitation[J]. *Circulation*, 2009, 119(21): 2837-2843.

收稿日期: 2016-01-07

乙醇性心肌病的研究进展

范晓飞¹ 张清² 综述 刘贵京³ 审校

(1. 承德医学院研究生院, 河北 承德 067000; 2. 重庆医科大学附属第一医院心血管内科, 重庆 400016; 3. 河北工程大学附属医院心血管内科, 河北 邯郸 056029)

【摘要】乙醇性心肌病是一种与长期大量饮酒有关的非缺血性扩张型心肌病。研究表明, 适量饮酒对心血管起到保护作用, 而大量饮酒会导致心脏结构和功能的改变。随着社会经济的发展, 人们生活水平的提高, 人们饮酒的频率和饮酒量都明显增加, 乙醇性心肌病发病率随之升高。其临床前期症状不明显, 以心脏结构和功能改变为主, 临床期主要表现为心律失常和充血性心力衰竭。乙醇性心肌病不仅增加了家庭和社会的经济负担, 而且增加了患者的死亡风险。目前其发病机制尚未完全明确, 并且导致乙醇性心肌病所需的乙醇量、饮酒的持续时间一直存在争议。现就乙醇性心肌病的流行病学、乙醇的剂量-时间效应、发病机制、病理改变和治疗的最新研究进展做一综述。

【关键词】乙醇; 乙醇性心肌病; 饮酒

【中图分类号】R542.2

【文献标志码】A

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2016.04.014

Research Progress of Alcoholic Cardiomyopathy

FAN Xiaofei¹, ZHANG Qing², LIU Guijing³(1. *Chengde Medical University Graduate School, Chengde 067000, Hebei, China*; 2. *Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China*; 3. *Department of Cardiology, The Affiliated Hospital of Hebei Engineering University, Handan 056029, Hebei, China*)

【Abstract】Alcoholic cardiomyopathy (ACM) is a non-ischemic dilated cardiomyopathy caused by long-term heavy drinking. Studies have shown that moderate intake of alcohol has protective effects on the cardiovascular system, while heavy consumption of alcohol may lead

基金项目: 河北省卫生厅省级重大医学科研项目 (No: zd2013094)

作者简介: 范晓飞 (1991—), 在读硕士, 主要从事高血压、冠心病研究。Email: 1184574792@qq.com

通信作者: 刘贵京 (1963—), 主任医师, 教授, 硕士生导师, 硕士, 主要从事高血压、冠心病、心律失常研究。Email: 13333006956@163.com