

- [25] Chen Y, Zhang S, Liu L, et al. Retrograde type a aortic dissection after thoracic endovascular aortic repair: a systematic review and meta-analysis [J]. J Am Heart Assoc, 2017, 6(9): e004649.
- [26] Elsayed RS, Cohen RG, Fleischman F, et al. Acute type a aortic dissection [J]. Cardiol Clin, 2017, 35(3): 331-345.
- [27] Ye C, Chang G, Li S, et al. Endovascular stent-graft treatment for Stanford type A aortic dissection [J]. Eur J Vasc Endovasc Surg, 2011, 42(6): 787-794.
- [28] Lu Q, Feng J, Zhou J, et al. Endovascular repair of ascending aortic dissection: a novel treatment option for patients judged unfit for direct surgical repair [J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 61(18): 1917-1924.
- [29] Malkawi AH, Hinchliffe RJ, Yates M, et al. Morphology of aortic arch pathology: implications for endovascular repair [J]. J Endovasc Ther, 2010, 17(4): 474-479.
- [30] Preventza O, Coselli JS. Combined transcatheter aortic valve replacement and endovascular ascending aortic repair: fiction or reality? [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2015, 149(4): e61.
- [31] Klonaris C, Georgopoulos S, Katsargyris A. Endovascular treatment of the ascending aorta: new frontiers for thoracic endovascular aneurysm repair? [J]. J Thorac Dis, 2016, 8(8): 1901-1903.

收稿日期: 2019-10-22

黏多糖病心脏损伤的影像学评价

邹庆¹ 郭应坤¹ 张丽芝²

(1. 四川大学华西第二医院放射科, 四川 成都 610041; 2. 四川大学华西医院放射科, 四川 成都 610041)

【摘要】黏多糖病是一种累及多个系统的罕见遗传代谢性疾病, 临床表现类型多样, 并随着年龄的增长而恶化, 心脏受损是该病常见的致死原因, 以黏多糖病 I、II 和 VI 型受累最为严重。影像学检查是该类患者心脏损害评估的重要手段, 随着有效治疗方法的应用, 早期、准确评估黏多糖病患者的心血管并发症可改善患者的生活质量与预后。现对黏多糖病的心脏受累特点及影像评估方法研究现状及进展做一综述。

【关键词】黏多糖病; 影像; 心脏损伤

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.04.008

Imaging Evaluation of Cardiac Injury in Mucopolysaccharidosis

ZOU Qing¹, GUO Yingkun¹, ZHANG Lizhi²

(1. Department of Radiology, West China Second University Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan, China; 2. Department of Radiology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan, China)

【Abstract】 Mucopolysaccharidosis (MPS) is a rare genetic metabolic disease involving several systems, with diverse clinical manifestations and worsening with age. Cardiac injury is the common cause of death, MPS I, II and VI are those with the most severe cardiac involvement. Imaging examination is an important means of assessing cardiac damage. With the application of effective treatment, early and accurate assessment of cardiovascular complications in MPS patients can significantly improve the quality of life and the prognosis of patients. In this paper, the characteristics of cardiac involvement in MPS and the research status and progress of imaging evaluation methods are reviewed.

【Key words】 Mucopolysaccharidosis; Image; Cardiac injury

黏多糖病 (mucopolysaccharidosis, MPS) 是一组由基因突变致体内降解糖胺聚糖 (glycosaminoglycan, GAG) 的酶缺乏, 部分未降解的 GAG 片段在溶酶体内贮积, 导致细胞功能障碍及组织损伤的一种罕见的多系统遗传代谢性疾病, 广泛累及心脏、骨骼、皮肤和神经系统等, 总体发病率为 1:45 000 ~ 1:25 000, 可分为 7 个亚型, 除 MPS II 型为 X 连锁遗传外, 其余均为

常染色体隐性遗传^[1]。MPS 自然病程死亡率高, 早期死亡与心脏并发症有关, 根据 2009 年 MPS 诊疗指南^[2], 所有亚型均发现有心血管系统损害, 总体发生率为 70% ~ 80%, 其中以 I、II 及 VI 型最为多见, 并随着年龄的增长而恶化^[3]。利用影像学方法早期、全面评估心血管受累将有助于改善患者的生存质量及临床预后^[4-5]。

基金项目: 国家自然科学基金项目 (81701767, 81771897); 四川省科技厅项目 (2018SZ0148)

通讯作者: 张丽芝, E-mail: littche_2000@163.com

1 MPS 心脏损伤的临床特点

正常情况下, GAG 是心肌细胞外间隙的重要非结构性物质, 对心脏的损伤重构、炎症、血管发生及心肌纤维化等起调节作用^[6]。GAG 代谢异常可导致患者出现多种原发或继发性心脏损伤。轻型或退化型患者心脏早期症状轻微或无临床症状, 随着年龄增长, 心脏受累的发生率和严重程度均呈增加趋势, 重症患者在病程早期可出现肺动脉高压、瓣膜狭窄或反流、心力衰竭以及心律失常等症状, 多在 10 岁左右发生死亡, 各亚型严重程度与心脏受损发生情况如表 1。

2 MPS 心脏并发症影像评价手段

2.1 超声心动图

超声心动图作为评价心脏结构和功能的首选方法, 可提供房室结构、瓣膜功能、左右心室运动和肺动脉高压的信息, 且心脏超声具有方便廉价, 可操作性强等特点, 被 MPS 诊疗指南定义为心脏功能评价的金标准。瓣膜病变、心室肥厚和肺动脉高压是 MPS 最常见的表现, MPS 心脏瓣膜损害超声表现有一定特点, 在病程早期, 超声可以探查轻度的瓣叶增厚, 随着疾病进展, 瓣叶持续变厚及纤维化, 导致瓣叶畸形及反流, 终末期出现瓣膜及瓣膜下腱索短缩钙化、狭窄^[7] (图 1), 左心瓣膜受累较右心明显。Leal 等^[8]发现 MPS 患儿中 60.8% 出现瓣膜增厚及反流, 而未治疗的重型低龄 MPS I 型患儿 (平均 <1 岁) 均发生二尖瓣增厚, 77% 患儿出现主动脉瓣增厚^[9], MPS III 型患儿的瓣膜损害与 I、II 型类似, 但严重程度相对减低^[10]。

心肌损伤以室壁不均匀肥厚多见, 其发生情况根据入组病例的年龄、亚型及严重程度而不同, I 型患者左室肥厚发生率可达 83%^[8], IV 型约 50%^[11], 心肌肥大评估不仅可帮助判断心功能, 对患者治疗及麻醉方式的选择也至关重要^[12]。心脏超声于疾病早期可观察到轻~中度舒张功能受限^[13], 主要表现为 E/A 率降低 (<1), 而收缩功能多正常^[14], 表明心肌肥厚和舒张功能障碍于 MPS 疾病早期发生, 而心室扩张和收缩功能障碍在大龄患者中更常见^[15]。近年来有研究利用斑点追踪技术评价亚临床期心脏功能, 对于左室射血分数正常的 MPS 患者, 左室圆周应变和整体径向应变明显减低, 提示左室心肌中层环周及径向应力的损伤, 可能与心肌纤维化有关。而左室整体纵向应变 (global longitudinal strain, GLS) 保留, 与肥厚型心肌病、高血压性心肌病 GLS 减低不同, 可作为 MPS 与其他类型心肌病的鉴别要点^[16-17]。

超声心动图由于组织及空间分辨率、声窗及几何模型算法假说的限制, 使该检查适用于初步筛查, 对心肌代谢、血流灌注及纤维化等深度的分析仍有限制。有研究应用超声和心脏磁共振对同类溶酶体疾病 Fabry 病进行研究, 发现超声成像高估左室质量指数, 多次测量数据偏移可导致疗效结果假阴性, 影响 Fabry 病的治疗策略^[18-19]。经食管内心脏超声也是一种有价值的辅助手段, 但由于其为有创检查, 需要麻醉镇静且并发症较多等特点, 在心脏成像中不做首选。

表 1 MPS 不同亚型心脏受累与生存特点

MPS 亚型	GAG	发生率	MPS 确诊年龄	心血管受累	生存期
MPS I (H)	DS, HS		H: <1 岁	+++	<10 岁青年期
MPS I (H-S)		0.11 ~ 1.67	H-S: 3 ~ 8 岁		略低于正常人生存期
MPS I (S)			S: 10 ~ 20 岁		
MPS II	DS, HS	0.10 ~ 1.07	1 ~ 2 岁	+++	快速进展: <15 岁 稳定进展: 成年期
MPS III	HS	0.39 ~ 1.89	4 ~ 6 岁	+	青春期/成年早期
MPS IV	CS, KS	0.15 ~ 0.47	1 ~ 3 岁	+	儿童期
MPS VI	DS	0 ~ 0.29	快速: 1 ~ 9 岁 慢速: > 5 岁	+++	快速进展: 20 ~ 30 岁 稳定进展: 40 ~ 50 岁
MPS VII	CS, DS, HS	0 ~ 0.29	新生儿 ~ 成年期	++	40 岁
MPS IX	CS	—	青年期	—	—

注: H: Hurler 综合征; H-S: Hurler-Scheie 综合征; S: Scheie 综合征; DS: 硫酸皮肤素; HS: 硫酸乙酰肝素; CS: 硫酸软骨素; KS: 硫酸角质素; “—”表示无法获得。



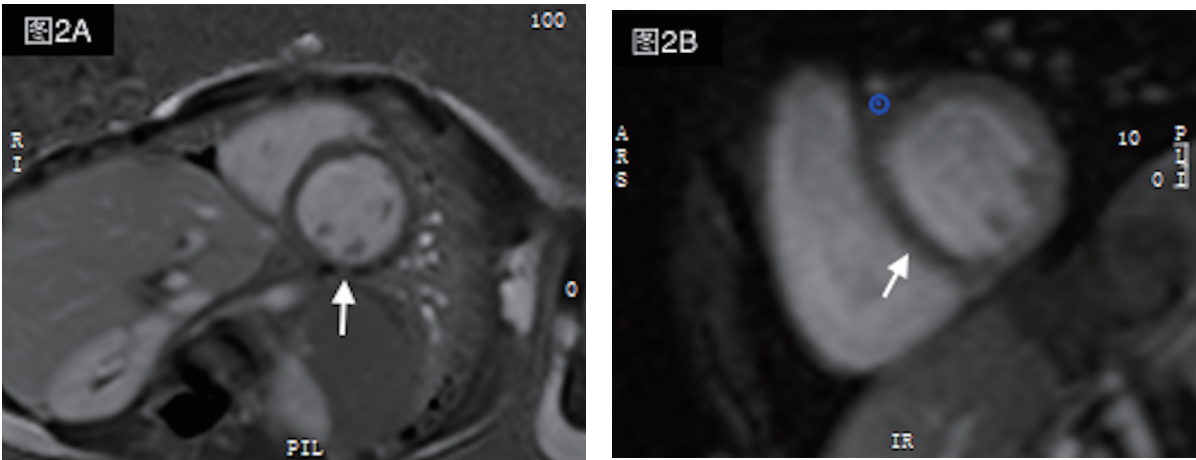
注:图 1A:男,16 岁,MPS VI 型,二尖瓣增厚硬化(*二尖瓣;**乳头肌);图 1B:男,20 岁,MPS II 型,主动脉瓣(AV)增厚硬化。

图 1 MPS 患者心脏瓣膜损伤的超声表现

2.2 心脏磁共振

心脏磁共振通过多参数、多平面、多序列成像可同时对心脏的结构、运动功能、心肌组织特征及血流灌注进行“一站式”评估^[20],在心肌病的病因诊断、危险分层、预后判断中具有独特价值,已经成为心肌病最理想的无创性检查手段。在形态功能方面,心脏磁共振的高空间和时间分辨率可精确测量心室容积、心肌质量及射血分数等指标,为临床决策提供量化信息,是心脏结构和功能评估的金标准。新一代磁共振组织特征追踪技术还可评价亚临床期心脏功能损伤^[21-22],在同类型溶酶体病^[23]已发现 GLS 可作为亚临床期心功能受损的敏感指标,目前未见该技术在 MPS 心肌损伤的报道,但仍是值得探索的研究方向。组织特征方面,心脏磁共振有助于评估受损心肌的水肿、出血、纤维化等情况^[24-25]。初步研究发现,MPS I 型患儿约 30% 表现为左室壁累及心肌中层的斑片状延迟强化(图 2A),而左室射血分数保留,该类患者心肌细胞外体积分数也有相应升高,间接提示心肌纤维

化的存在,但不同的疾病亚型与严重程度可能存在差异,需要扩大样本量进一步研究。心脏磁共振可评估主肺动脉、冠状动脉及微循环等不同层次的血流特点,应用技术包括四维血流分析、无对比剂冠状动脉成像、心肌灌注成像等,MPS 可表现为静息状态心内膜下对比剂首过灌注减低,常早于室壁增厚及延迟强化的发生(图 2B),有研究证实 MPS 尸检及移植后心脏心内膜下心肌纤维化的存在^[26],与心肌微循环障碍区域有一致性,提示微循环障碍可能是心肌纤维化的前期表现,是 MPS 心肌受累的最早迹象。由于目前国内已报道的 MPS 心肌损伤的磁共振研究甚少,典型的影像特征认识尚不足,但在同类型溶酶体代谢异常如 Fabry 病的应用已显现重要价值,Fabry 病主要表现为左室心肌肥大、心肌纤维化及首过灌注减低等^[27-28],MPS 作为溶酶体代谢异常的类型之一,其发病机制均为特定物质在溶酶体内积累,导致心肌肥大、心功能衰竭及心律不齐等^[29],临床特点具有相似性,MPS 心肌损伤的磁共振应用具有广阔前景。



注:图 2A:男,3 岁,MPS I 型,左室后壁中间段延迟强化(箭头);图 2B:同一例患者,室间隔基底段灌注减低(箭头)。

图 2 MPS 患者心肌损伤的磁共振表现

2.3 其他影像检查

胸部平片可以粗略显示心脏形态,扩大的左右心室,肺动脉充血等表现,在 MPS 晚期诊断中有一定价值。心脏 CT 血管成像具有较高的时间和空间分辨率,合并心肌梗死的 MPS 冠状动脉常表现为弥漫性管壁增厚、管腔狭窄。冠状动脉 CT 血管成像可作为冠状动脉损伤病因鉴别的有效手段^[30],但辐射剂量的限制,仅作为儿童心脏瓣膜病及血流动力学评估的次要选择^[31]。

3 心脏损伤影像评价的临床意义

3.1 疾病诊断价值

心血管并发症是 MPS 主要的死亡原因,早期、全面的心脏影像评估对治疗决策及预后判断有重要价值。MPS 多为幼儿发病,部分患儿合并智力损伤,就诊过程中无法准确描述心脏症状,容易被骨关节畸形、神经智力损伤等掩盖,部分轻症患者也因心脏症状隐匿延误诊治,影像学评价将更加客观地呈现患者的心脏受累状态。影像手段可提高心脏并发症的检出,其阳性率明显高于临床症状及查体^[8],心脏超声及磁共振新技术的应用,还可协助亚临床期心肌损伤评价,弥补单一临床信息的不足。另外,影像学对心肌损伤的定量、定性评估以及对疾病的疗效、治疗相关并发症探查均有重要价值^[20]。伴随造血干细胞移植、酶替代治疗和基因治疗等特异疗法的先后开展,MPS 患者的寿命将比过去更长,对器官特异性管理和手术相关的影像评估需求正在逐步增加。

3.2 疾病损伤机制研究

MPS 为进展缓慢的多系统损伤性疾病,心肌损伤表现和机制尚未明确,心脏干预时间及方案仍不确定。有学者报道过量的代谢物贮积可能损伤细胞黏附分子的功能,并激活 Toll 样受体 4 介导的单核/巨噬细胞诱导的炎症反应,引起心血管系统的慢性炎症性损伤^[32],心脏磁共振可通过延迟强化及纵向弛豫时间定量技术、横行弛豫时间定量技术结合心肌酶学,探索心肌纤维化、心肌水肿及慢性炎症的相互作用机制,目前在溶酶体代谢疾病中已有初步应用^[33],MPS 心肌损伤机制的研究将为治疗决策及药物开发提供参考依据。

4 结论

不同亚型及严重程度的黏多糖贮积对 MPS 患者预后及生活质量产生重大影响,过去的数十年,研究者们对其遗传背景及发病机制的认识取得巨大进步,诊断和治疗方法已明显改善,随着诊治需求的不断增加,借助影像手段对心脏损伤的早期发现,严密随访,将延缓或减轻心脏不良事件的发生,对疾病的治疗和

预后产生重要价值,心脏磁共振成像将在心肌损伤的机制及诊治研究中发挥巨大潜力。

参考文献

- [1] Palmucci S, Attinà G, Lanza ML, et al. Imaging findings of mucopolysaccharidoses: a pictorial review[J]. *Insights Imaging*, 2013, 4(4): 443-459.
- [2] Martins AM, Dualibi AP, Norato D, et al. Guidelines for the management of mucopolysaccharidosis type I [J]. *J Pediatr*, 2009, 155(4 Suppl): S32-S46.
- [3] Braunlin E, Wang R. Cardiac issues in adults with the mucopolysaccharidoses: current knowledge and emerging needs[J]. *Heart*, 2016, 102(16): 1257-1262.
- [4] Kampmann C, Beck M, Morin I, et al. Prevalence and characterization of cardiac involvement in Hunter syndrome[J]. *J Pediatr*, 2011, 159(2): 327-331.
- [5] Scarpa M, Almóssy Z, Beck M, et al. Mucopolysaccharidosis type II: European recommendations for the diagnosis and multidisciplinary management of a rare disease[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2011, 6: 72.
- [6] Rienks M, Papageorgiou AP, Frangogiannis NG, et al. Myocardial extracellular matrix: an ever-changing and diverse entity [J]. *Circ Res*, 2014, 114(5): 872-888.
- [7] Boffi L, Russo P, Limongelli G. Early diagnosis and management of cardiac manifestations in mucopolysaccharidoses: a practical guide for paediatric and adult cardiologists [J]. *Ital J Pediatr*, 2018, 44(Suppl 2): 122.
- [8] Leal GN, de Paula AC, Leone C, et al. Echocardiographic study of paediatric patients with mucopolysaccharidosis [J]. *Cardiol Young*, 2010, 20(3): 254-261.
- [9] Schroeder L, Orchard P, Whitley CB, et al. Cardiac ultrasound findings in infants with severe (hurler phenotype) untreated mucopolysaccharidosis (MPS) type I [J]. *JIMD Rep*, 2013, 10: 87-94.
- [10] Wilhelm CM, Truxal KV, McBride KL, et al. Natural history of echocardiographic abnormalities in mucopolysaccharidosis III [J]. *Mol Genet Metab*, 2018, 124(2): 131-134.
- [11] Kampmann C, Lampe C, Whybra-Trümpel C, et al. Mucopolysaccharidosis VI: cardiac involvement and the impact of enzyme replacement therapy [J]. *J Inher Metab Dis*, 2014, 37(2): 269-276.
- [12] Braunlin E, Miettinen K, Lund T, et al. Hematopoietic cell transplantation for severe MPS I in the first six months of life: the heart of the matter [J]. *Mol Genet Metab*, 2019, 126(2): 117-120.
- [13] Lin SM, Lin HY, Chuang CK, et al. Cardiovascular abnormalities in Taiwanese patients with mucopolysaccharidosis [J]. *Mol Genet Metab*, 2014, 111(4): 493-498.
- [14] Borgia F, Pezzullo E, Schiano Lomoriello V, et al. Myocardial deformation in pediatric patients with mucopolysaccharidoses: a two-dimensional speckle tracking echocardiography study [J]. *Echocardiography*, 2017, 34(2): 240-249.
- [15] Leal GN, de Paula AC, Leone C, et al. Echocardiographic study of paediatric patients with mucopolysaccharidosis [J]. *Cardiol Young*, 2010, 20(3): 254-261.
- [16] Galderisi M, Lomoriello VS, Santoro A, et al. Differences of myocardial systolic deformation and correlates of diastolic function in competitive rowers and young hypertensives: a speckle-tracking echocardiography study [J]. *J Am Soc Echocardiogr*, 2010, 23(11): 1190-1198.
- [17] Kobayashi T, Dhillon A, Popovic Z, et al. Differences in global and regional left ventricular myocardial mechanics in various morphologic subtypes of patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy referred for ventricular septal myotomy/myectomy [J]. *Am J Cardiol*, 2014, 113(11): 1879-1885.
- [18] Hazari H, Belenkie I, Kryski A, et al. Comparison of cardiac magnetic resonance imaging and echocardiography in assessment of left ventricular hypertrophy in fabry disease [J]. *Can J Cardiol*, 2018, 34(8): 1041-1047.

- [19] Patel V, O' Mahony C, Hughes D, et al. Clinical and genetic predictors of major cardiac events in patients with Anderson-Fabry Disease [J]. *Heart*, 2015, 101 (12): 961-966.
- [20] Fratz S, Chung T, Greil GF, et al. Guidelines and protocols for cardiovascular magnetic resonance in children and adults with congenital heart disease: SCMR expert consensus group on congenital heart disease [J]. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2013, 15 (1): 51.
- [21] Muser D, Castro SA, Santangeli P, et al. Clinical applications of feature-tracking cardiac magnetic resonance imaging [J]. *World J Cardiol*, 2018, 10 (11): 210-221.
- [22] 王杰. 磁共振成像评价左室心肌应变的技术进展及临床应用[J]. *心血管病学进展*, 2018, 39 (1): 53-57.
- [23] Vijapurapu R, Nordin S, Baig S, et al. Global longitudinal strain, myocardial storage and hypertrophy in Fabry disease [J]. *Heart*, 2019, 105 (6): 470-476.
- [24] Messroghli DR, Moon JC, Ferreira VM, et al. Clinical recommendations for cardiovascular magnetic resonance mapping of T1, T2, T2* and extracellular volume: a consensus statement by the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) endorsed by the European Association for Cardiovascular Imaging (EACVI) [J]. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2017, 19 (1): 75.
- [25] Puntmann VO, Valbuena S, Hinojar R, et al. Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) expert consensus for CMR imaging endpoints in clinical research; part I - analytical validation and clinical qualification [J]. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2018, 20 (1): 67.
- [26] Gniadek TJ, Singer N, Barker NJ, et al. Cardiovascular pathologies in mucopolysaccharidosis type VII (Sly Syndrome) [J]. *Cardiovasc Pathol*, 2015, 24 (5): 322-326.
- [27] Knott KD, Augusto JB, Nordin S, et al. Quantitative myocardial perfusion in Fabry disease [J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2019, 12 (7): e008872.
- [28] 兰亭玉. Fabry 病对心脏受累的表现及其检测与治疗 [J]. *心血管病学进展*, 2013, 34 (4): 485-488.
- [29] Taylor AJ, Cerqueira M, Hodgson JM, et al. ACCF/SCCT/ACR/AHA/ASE/ASNC/NASCI/SCAI/SCMR 2010 appropriate use criteria for cardiac computed tomography. A report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, the Society of Cardiovascular Computed Tomography, the American College of Radiology, the American Heart Association, the American Society of Echocardiography, the American Society of Nuclear Cardiology, the North American Society for Cardiovascular Imaging, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 56 (22): 1864-1894.
- [30] Aguilar F, Nesser HJ, Faletra F, et al. Imaging modalities in valvular heart disease [J]. *Curr Cardiol Rep*, 2008, 10 (2): 98-103.
- [31] Rigante D, Segni G. Cardiac structural involvement in mucopolysaccharidoses [J]. *Cardiology*, 2002, 98 (1-2): 18-20.
- [32] Khalid O, Vera MU, Gordts PL, et al. Immune-mediated inflammation may contribute to the pathogenesis of cardiovascular disease in mucopolysaccharidosis type I [J]. *PLoS One*, 2016, 11 (3): e0150850.
- [33] Perry R, Shah R, Saiedi M, et al. The role of cardiac imaging in the diagnosis and management of Anderson-Fabry disease [J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2019, 12 (7): 1230-1242.

收稿日期: 2019-08-31

哺乳动物雷帕霉素靶蛋白介导的自噬在心血管疾病中作用的研究进展

甘婷 李景东

(华中科技大学同济医学院附属协和医院心内科, 湖北 武汉 430022)

【摘要】 自噬是生物进化过程中高度保守、依赖溶酶体的胞内降解途径。在心血管系统中, 基础水平的自噬是维持心脏结构和功能稳态的一种机制; 在应激状态下, 自噬适度激活可保护心肌细胞免受应激损伤, 而过度激活则会加重心肌损伤, 从而参与多种心血管疾病的病理生理过程。生物体内存在多种自噬调控机制, 其中哺乳动物雷帕霉素靶蛋白是自噬的关键负调控因子, 研究其介导的自噬在心血管疾病中的作用机制, 有助于探索临床预防和治疗心血管疾病的新靶点。

【关键词】 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白; 自噬; 心血管疾病

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.04.009

mTOR-mediated Autophagy in Cardiovascular Diseases

GAN Ting, LI Jingdong

(Department of Cardiology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology,

基金项目: 国家自然科学基金(81873476)

通讯作者: 李景东, E-mail: jingdong-li@mail.hust.edu.cn