

原发性心肌病诊断新路径：从高分辨影像到分子精准医学

吴 炜¹, 王怡宁², 代静文², 金征宇², 张抒扬^{1,3}

中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院¹ 心内科² 放射科³ 罕见病研究中心, 北京 100730

通信作者: 张抒扬 电话: 010-69155068, E-mail: zhangshuyang2018@126.com

【摘要】原发性心肌病的既往定义是一大类未明原因造成的心肌直接异常,而非继发于缺血、高血压、糖尿病、甲状腺功能亢进等因素。其临床诊断路径局限于描述心肌损害以后造成的心脏结构与功能异常,如扩张、肥厚、限制以及收缩性或舒张性心力衰竭等。随着诊断技术的进步,尤其是高分辨影像技术和分子精准医学的突破性进展,先前的原发性心肌病定义以及诊断路径已不能满足临床需求。新时代下,具有条件的大型医学中心应采用新的临床诊断路径,其内容涵盖高分辨影像与遗传学分析,可为原发性心肌病提供更为充分的影像与精准医学信息,并为后续的影像组学分析、基因治疗、靶向药物研发、遗传学咨询等创造条件。

【关键词】原发性心肌病; 临床路径; 高分辨影像; 精准医学

【中图分类号】 R445; R542.2 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-9081(2019)01-0006-05

DOI: 10.3969/j.issn.1674-9081.2019.01.002

New Clinical Diagnostic Pathway of Primary Cardiomyopathy: from High-resolution Imaging to Molecular Precision Medicine

WU Wei¹, WANG Yi-ning², DAI Jing-wen², JIN Zheng-yu², ZHANG Shu-yang^{1,3}

¹Department of Cardiology, ²Department of Radiology, ³Center for Rare Diseases Research, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

Corresponding author: ZHANG Shu-yang Tel: 86-10-69155068, E-mail: zhangshuyang2018@126.com

【Abstract】 Primary cardiomyopathies were previously defined as primary myocardial disorders of unknown causes, in which the secondary effect of ischemia, hypertension, diabetes, and hyperthyroidism, etc. was excluded. The clinical diagnostic pathway was limited to describing the structural and functional abnormalities, such as dilatation, hypertrophy, restrictive cardiomyopathies, and systolic or diastolic heart failure. With the progression of diagnostic techniques, especially of high-resolution imaging and molecular precision medicine, the previous definition and pathway cannot satisfy clinical demands. Accordingly, large medical centers with sufficient equipment should adopt a new clinical diagnostic pathway including high-resolution imaging and genetic analysis in the new era, which would supply more precise information of cardiac images and particular genetic abnormalities. This new pathway will greatly help the radiomics analysis, gene therapy, the development of targeted drugs, and genetic counseling for patients with cardiomyopathies.

【Key words】 primary cardiomyopathy; clinical pathway; high-resolution imaging; precision medicine

Med J PUMCH, 2019,10(1):6-10

原发性心肌病范畴广泛，包括遗传基因缺陷、心肌代谢异常和/或不明原因造成的心肌受累性疾病，根据临床表现和心脏结构功能特点可分为扩张型心肌病，肥厚型心肌病，限制型心肌病，左室致密化不全，致心律失常性右室心肌病^[1-2]以及糖原累积症、溶酶体病、线粒体病等累及心脏造成的心肌损害。与高血压、冠状动脉硬化性心脏病等常见心脏相关疾病相比，原发性心肌病具有以下4大特点：(1) 发病率相对较低；(2) 显著的家庭聚集性（遗传性）；(3) 多以中青年心力衰竭和/或心源性猝死为主要表现；(4) 诊治困难，往往误诊为缺血、高血压等引起的继发性心肌损害。

既往对心肌病的诊断和分型主要以心脏整体结构形态及功能变化（如左心扩大，左室射血分数下降）为依据^[1]，并排除继发因素。这种传统的根据患者临床表现、心电图、胸部X线影像和超声心动图等辅助检查手段进行的临床诊断，缺乏对具体致病机制的说明，而且对治疗反应和预后判断的指导意义不足。临床医生并不清楚哪些患者能够从现有的治疗方案中获益更多，哪些患者的预后更差需要考虑早期进行心脏移植或成为将来心脏相关基因治疗手段的可实现对象。近10年来，随着新型心脏影像技术的应用和分子精准医学技术的发展，原发性心肌病的诊断精确度得到了显著提高，使得基于高分辨影像和精准医学信息分析对心肌病的明确诊断、治疗指导和预后判断成为可能。本文将从这两个方面进行阐述，并提出在新时代下建立原发性心肌病诊断新路径的尝试。

1 心肌病的高分辨影像诊断技术与影像组学

1.1 高分辨心脏磁共振成像技术

心脏磁共振成像（cardiac magnetic resonance imaging, CMRI）在原发性心肌病的诊断及鉴别诊断中逐渐占据了“影像金标准”的地位。相对于超声心动图，CMRI具有扫描范围大，图像分辨率高的特点，能够更好地显示心肌病变范围及程度，更精确地测量心脏形态及心功能指标。此外，心肌延迟强化（late gadolinium enhancement, LGE）能够反映心肌纤维化的位置及程度^[3]，对临床预后具有指导意义。研究表明，出现LGE的肥厚型心肌病患者更容易发生心律失常及心源性猝死^[4]。近年来，随着T1 Mapping、应变（strain）、纹理分析等磁共振新技术的应用，定量分析心肌病变及量化诊断指标逐渐成为可

能。T1 Mapping相关研究显示，肥厚型心肌病的心肌平扫T1及细胞外容积分数较高血压性心脏病明显增高^[5]。而不同基因型导致的经典肥厚型心肌病与代谢性肥厚型心肌病的磁共振影像表现亦有显著差异。有证据指出，与经典肥厚型心肌病的室间隔非对称性肥厚伴延迟强化的典型表现不同，GLA基因突变导致的Fabry患者心肌平扫T1值明显减低^[6]，且延迟强化部位较多位于左室下侧壁^[7]。TTR基因突变导致的家族性淀粉样变性患者，其左室心肌多呈向心性对称性肥厚，延迟扫描左室心肌呈弥漫性延迟强化^[8]。此外，Ellims等^[9]通过磁共振延迟强化及T1 mapping技术发现，基因检测阳性的肥厚型心肌病患者较基因检测阴性的患者心肌纤维化范围更加局限。因此，利用磁共振图像所包含的丰富数据信息，通过全面、准确的分析，挖掘原发性心肌病的磁共振诊断及鉴别诊断特征，对指导临床治疗、预后分析有着十分重要的意义。

1.2 原发性心肌病影像组学

随着医疗影像领域和计算机领域的交叉融合，产生了影像组学这一新兴的医学图像处理概念。传统影像医学模式主要基于形态学诊断，医学影像信息仅被定性或较少进行定量分析，且具有一定主观性。而影像组学技术可高通量、自动地从CT、磁共振成像等影像数据中提取大量高维定量影像特征，深度客观地发掘数字化信息^[10]。基于影像组学研发的辅助诊断系统，可为缺乏临床经验的医生提供比较准确的先验知识，减少由于人员差异而造成的漏诊和误诊概率。此外，其强大的提取分析数字化信息能力更能发掘隐含在图像中的因患者遗传变异、表观遗传等多因素共同决定的综合影像信息，提供精准医疗所需要的分子及基因水平的生物学信息。目前影像组学在原发性心肌病诊断研究方面尚处于起步阶段，Sengupta等^[11]的研究表明，基于深度学习的影像组学技术，通过分析处理超声心动图斑点追踪数据，对诊断及鉴别诊断缩窄性心包炎和限制性心肌病的准确率接近90%。此外，Baessler等^[12]发现，T2 Mapping纹理分析对梗死样急性心肌炎诊断有着较高的敏感度及特异度。

2 心肌病的分子精准医学

2.1 下一代测序技术在原发性心肌病诊断中的应用

基因缺陷在原发性心肌病发生、发展、诊断、治疗与预后判断中起到极为重要的作用。既往因技术条件限制而认为原因不明的原发性心肌病患者中，

通过新型的下一代测序技术 (next-generation sequencing, NGS), 约 50% 的患者可检测到心脏相关遗传基因异常, 而家族遗传性心肌病几乎全部为基因缺陷造成^[2]。明确这些疾病的遗传缺陷, 对个人和家庭来说不仅可以明确诊断、提示预后, 且为个体化治疗和遗传咨询提供了分子依据。目前已经明确与心肌病相关的缺陷基因有 50 余个^[13], 如 TNNT2、LMNA、MYBPC3 等。但每个候选基因发生突变的频率较低, 即原发性心肌病并无显著热点基因; 同时基因型与表型的关联亦复杂, 一个基因改变可引起多种表型, 如 LMNA 基因突变至少引起 13 种不同的心肌病表现^[14]; 相同的表型也可由不同的基因突变引起, 如 Brugada 综合征至少有 10 个致病基因^[15]。表型间相互重叠与变异给传统基因诊断方法造成了极大困难。

既往致病基因筛查的常用方法是根据临床表型预测可能发生改变的多个基因, 逐一设计引物、多聚酶链式反应扩增和 Sanger 法测序。此方法昂贵、低效, 由于无热点基因, 常规筛查患者 3~4 个候选致病基因, 发现异常的概率低于 10%, 而如果筛查全部 50 余个已知基因, 工作繁琐且花费巨大。单基因突变还可采用基于家系的连锁分析和纯合子定位分析确定遗传位点, 但这两种方法或需要家系中具有足够的病例数量, 或要求家系中的个体表型一致, 在应用上同样具有一定限制。近年来快速发展的 NGS 技术以其高速、高通量和高精度优势成为当前突变筛查最重要的手段, 且随着每年测序通量的不断增高, 测序成本直线下降, 已逐步进入原发性心肌病的临床诊断应用范围^[16], 将成为未来临床分子精准医学诊断的主要手段。

2.2 下一代测序技术在原发性心肌病诊断中的应用模式

NGS 应用于原发性心肌病基因检测的第一种模式是将可能引起心肌病的所有已知候选基因设计 panel, 靶向捕获所有外显子, 同时扩增后测序, 从而一次性将所有已知致病基因或可能致病基因进行筛查, 且可同时进行 10 例以上生物学样本检测。这样既避免了靶基因的遗漏检测, 又显著降低了检测成本^[17]。由于技术新颖且心肌病发病率不高, NGS 技术应用于原发性心肌病遗传诊断的文献报道也仅见于近 3 年^[18-19]。北京协和医院从 2013 年开始建立原发性心肌病患者队列, 目前已经募集超过 200 例原发性心肌病患者, 通过建立心肌病相关 panel 的方式, 通过 NGS 技术发现了 128 例 (62%) 患者存在致病基因, 其中家族性遗

传性心肌病患者检测出携带致病基因率超过 90%, 无家族史的散发心肌病患者携带致病基因率达到 55%, 其中部分数据 (110 例患者) 已公开发表^[20], 填补了国内空白。

NGS 应用于心肌病基因检测的第二种模式是对含未知基因的大家系进行全外显子和/或全基因组测序。全外显子/全基因组测序的结果与已知正常人群的基因数据库对比后会得到大量的单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphisms, SNPs) 位点, 在判断“罪犯突变”时需要进行大数据处理、基因功能分析、突变预测分析和细胞功能验证, 但最有效、最经济的方法是通过增加家系中患者以及健康者的筛查数量来排除非致病 SNPs。实际上, 国内外家系研究的最大难点在于大型心肌病家系的稀缺性。我国是世界第一人口大国, 遗传资源极为丰富, 且存在家庭成员之间联系密切的传统文化特点, 具备了进行原发性心肌病家系研究的自然基础, 具有得天独厚的生物学资源和条件。而随着人口老龄化、30 年的计划生育政策实施以及人口流动性显著增加, 这种自然遗传资源的优势将逐渐消退, 因此需要我们在新时代的挑战下积极发挥主观能动性, 抓住时代机遇, 推动心肌病的遗传学诊断快步前行。

3 联合高分辨影像与分子精准诊断应用案例

目前临床已经尝试开始对于原发性心肌病患者进行联合高分辨影像技术与分子精准医学的综合诊断, 显著促进了临床诊断的精确度和有效性。北京协和医院心内科与医学影像科共同合作, 从 2015 至 2017 年共筛查了 15 例成人限制型心肌病 (最罕见的心肌病) 患者, 其全部接受了 CMRI 和心肌延迟强化影像检查。CMRI 提示所有患者均有双房增大, 心室壁无明显增厚以及心脏舒张功能显著异常, 且均存在显著不均匀的 LGE, 可有效排除淀粉样变、糖尿病相关心肌病等继发性心肌损害, 从而诊断为原发性限制型心肌病。针对这些患者的 NGS 筛查则提示患者具有较为明确的肌节蛋白相关基因的致病性突变, 如 MYBPC3^[21]、MYH7、TNNI3^[22] 等基因。这种联合诊断新模式, 一方面对患者治疗方式的选择有重要指导性作用 (由于部分患者临床情况较为危重, 高分辨 CMRI 提示存在显著 LGE, 同时存在基因突变这种不可逆的致病机制, 临床建议这些患者尽早进行心脏移植); 另一方面, 通过进一步的家系遗传学和影像学筛查, 患者亲属中新发现限制型心

肌病患者 25 例，指导遗传咨询及产前诊断 5 人次，实现了优生优育、早期诊断和早期治疗的目标，具有良好的社会效应。

4 探究原发性心肌病诊断新路径

目前基于影像组学的影像预测模型尚未与疾病预后判断建立相关性。同样，分子精准医学应用于原发性心肌病筛查亦处于精准筛查阶段，基因筛查对临床转归的指导意义尚未明确，存在基因缺陷与无基因突变的原发性心肌病患者相比，其临床预后是否存在差异？携带致病基因的原发性心肌病患者是否应进行早期干预或采取更为积极的有创治疗（如植入心脏同步化治疗、植入式心脏除颤器或心脏移植）？这些问题尚需通过对原发性心肌病队列人群的长期随访观察来解决。与此同时，新时代高分辨影像技术及分子精准诊断技术的长足进步对原发性心肌病的临床诊断路径提出了新的要求。对原发性心肌病患者的诊断，不能仅局限于简单描述心脏形态和功能异常，而需要同时提供患者相应的高分辨影像数据信息与基因测序数据信息。原发性心肌病患者在初始诊断时，应进一步转诊至具备上述综合诊断条件的上级医院进行深入的数据采集，进行综合影像信息分析并筛查精准医疗相关的分子水平的生物学信息。其影像数据的积累将显著推进基于“深度学习”方式建立的影像辅助诊断系统的开发和推广应用。而其遗传学发病机制的突破结果将在分子靶向药物研制、基因治疗、产前诊断等各方面提供广阔的应用前景。

此外，原发性心肌病诊断新路径的探究也是建立多学科诊疗模式（multidisciplinary team, MDT）的过程。临床方面，原发性心肌病的诊断涵盖了心内科、心外科、放射科、核医学科、病理科以及康复医学的综合知识；遗传方面，MDT 的形式还需要来自遗传病学专家、临床遗传学咨询师的重要帮助。因此，在新时代下原发性心肌病的诊断路径将呈现立体化的整体诊断模式，亦符合心脏罕见病研究过程中协作、创新的发展方向^[23]。

5 小结

原发性心肌病由于既往技术条件的限制，在临床诊断路径中仅采用了定性影像判断作为辅助检查手段。新型的高分辨影像技术和分子精准医学的快速发

展可有效提高诊断的精确度，并有可能进一步指导治疗和预后判断。因此，未来建议采用心肌病诊断路径的分级化：即在初级医疗机构，维持目前的临床路径，常规筛查心电图、超声心动图、胸部 X 线检查等提供基本的医疗诊治手段；而在高级别医疗机构，应用高分辨影像与精准医学等新型诊断技术，积极探索推广原发性心肌病的诊断新路径，形成多学科、多维度的综合诊断模式，为后续诊治提供更多的影像学与生物学整合信息，以进一步拓展治疗手段和改善心肌病患者的预后。

参 考 文 献

- [1] Elliott P, Anderson R, Arbustini E, et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the european society of cardiology working group on myocardial and pericardial diseases [J]. *Eur Heart J*, 2008, 29: 270-276.
- [2] Arbustini E, Narula N, Tavazzi L, et al. The MOGE (S) classification of cardiomyopathy for clinicians [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 64: 304-318.
- [3] Marchesini M, Ugucioni L, Parisi R, et al. The role of cardiac magnetic resonance imaging in hypertrophic cardiomyopathy [J]. *Rev Cardiovasc Med*, 2016, 17: 57-64.
- [4] Kwon DH, Setser RM, Popović ZB, et al. Association of myocardial fibrosis, electrocardiography and ventricular tachyarrhythmia in hypertrophic cardiomyopathy: a delayed contrast enhanced MRI study [J]. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2008, 24: 617-625.
- [5] Hinojar R, Varma N, Child N, et al. T1 mapping in discrimination of hypertrophic phenotypes: hypertensive heart disease and hypertrophic cardiomyopathy: findings from the international T1 multicenter cardiovascular magnetic resonance study [J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2015, 8: pii: e003285.
- [6] Sado DM, White SK, Piechnik SK, et al. Identification and assessment of Anderson-Fabry disease by cardiovascular magnetic resonance noncontrast myocardial T1 mapping [J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2013, 6: 392-398.
- [7] Moon JC, Sachdev B, Elkington AG, et al. Gadolinium enhanced cardiovascular magnetic resonance in Anderson-Fabry disease. Evidence for a disease specific abnormality of the myocardial interstitium [J]. *Eur Heart J*, 2003, 24: 2151-2155.
- [8] Maceira AM, Joshi J, Prasad SK, et al. Cardiovascular magnetic resonance in cardiac amyloidosis [J]. *Circulation*, 2005, 111: 186-193.
- [9] Ellims AH, Iles LM, Ling LH, et al. A comprehensive evaluation of myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy with cardiac magnetic resonance imaging: linking genotype

- with fibrotic phenotype [J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2014, 15: 1108-1116.
- [10] Gillies RJ, Kinahan PE, Hricak H. Radiomics: images are more than pictures, they are data [J]. *Radiology*, 2016, 278: 563-577.
- [11] Sengupta PP, Huang YM, Bansal M, et al. Cognitive machine-learning algorithm for cardiac imaging: A pilot study for differentiating constrictive pericarditis from restrictive cardiomyopathy [J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2016, 9: pii: e004330.
- [12] Baessler B, Luecke C, Lurz J. Cardiac MRI texture analysis of T1 and T2 maps in patients with infarctlike acute myocarditis [J]. *Radiology*, 2018, 289: 357-365.
- [13] Teekakirikul P, Kelly MA, Rehm HL, et al. Inherited cardiomyopathies: molecular genetics and clinical genetic testing in the postgenomic era [J]. *J Mol Diagn*, 2013, 15: 158-170.
- [14] Worman HJ, Bonne G. "Laminopathies": A wide spectrum of human diseases [J]. *Exper Cell Res*, 2007, 313: 2121-2133.
- [15] Berne P, Brugada J. Brugada syndrome 2012 [J]. *Circ J*, 2012, 76: 1563-1571.
- [16] Millat G, Chanavat V, Rousson R. Evaluation of a new NGS method based on a custom AmpliSeq library and Ion Torrent PGM sequencing for the fast detection of genetic variations in cardiomyopathies [J]. *Clin Chim Acta*, 2014, 433: 266-271.
- [17] Loman NJ, Misra RV, Dallman TJ, et al. Performance comparison of benchtop high throughput sequencing platforms [J]. *Nat Biotechnol*, 2012, 30: 434-439.
- [18] Zhao Y, Feng Y, Zhang YM, et al. Targeted next-generation sequencing of candidate genes reveals novel mutations in patients with dilated cardiomyopathy [J]. *Int J Mol Med*, 2015, 36: 1479-1486.
- [19] Bottillo I, D'Angelantonio D, Caputo V, et al. Molecular analysis of sarcomeric and non-sarcomeric genes in patients with hypertrophic cardiomyopathy [J]. *Gene*, 2016, 577: 227-235.
- [20] Lu C, Wu W, Liu F, et al. Molecular analysis of inherited cardiomyopathy using next generation semiconductor sequencing technologies [J]. *J Transl Med*, 2018, 16: 241.
- [21] Wu W, Lu CX, Wang YN, et al. Novel phenotype-genotype correlations of restrictive cardiomyopathy with myosin-binding protein C (MYBPC3) gene mutations tested by next-generation sequencing [J]. *J Am Heart Assoc*, 2015, 4: e001879
- [22] Ruan YP, Lu CX, Zhao XY, et al. Restrictive Card-iomyopathy Resulting from a Troponin I Type 3 Mutation in a Chinese Family [J]. *Chin Med Sci J*, 2016, 31: 1-7.
- [23] 徐昊鹏, 朱翀, 弓孟春, 等. 中国罕见病研究的现状与未来 [J]. *协和医学杂志*, 2018, 9: 5-9.

(收稿日期: 2018-10-04)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

更 正

本刊2018年第5期《Sepsis并非感染: 支持“拯救Sepsis运动”》一文[2018, 9(5): 411-416]作以下两点更正:

1. 英文标题中的Stard一词改为Stand;

2. 参考文献[27]文题缺失, 应为Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) [J]. *JAMA*, 2016, 315: 762-774.

给您的阅读带来不便, 敬请谅解!