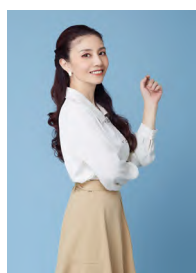


述 评

从共识看“肥厚型心肌病”的鉴别诊断——《成人法布雷病心肌病诊断和治疗中国专家共识》解读

孔洪



专家简介：孔洪，主任医师，四川省人民医院心血管内科主任，心力衰竭中心主任。现任中国医师协会心力衰竭专业委员会委员，中华医学会心血管病分会心力衰竭学组委员，中国老年医学会心电与心功能分会常务委员，中国医院协会心脏康复管理专业委员会委员，四川省医学会心电生理与起搏专业委员会委员，四川省老年医学学会慢病管理专业委员会副主任委员，四川省中医药学会心力衰竭专业委员会副主任委员，国家心血管病专家委员会心力衰竭专业委员会常务委员，《中华心力衰竭和心肌病杂志》《中华老年心脑血管病杂志》《心血管病学进展杂志》编委。

2024 版《成人法布雷病心肌病诊断和治疗中国专家共识》^[1]在中华医学会心血管病分会心力衰竭学组的指导下，由国内心力衰竭及心肌病领域的专家撰写完成。法布雷病（Fabry disease, FD）是一种 X 染色体连锁遗传疾病，因 *GLA* 基因突变，导致其编码的 α 半乳糖苷酶 A（ α galactosidase A, α -Gal A）活性降低或完全缺乏，造成代谢底物三己糖酰基鞘脂醇（globotriaosylceramides, Gb3）及衍生物脱乙酰基 Gb3（globotriaosylsphingosine, Lyso-Gb3）在多种细胞和组织中贮积，引起多脏器病变。在心血管系统中，FD 主要表现为左心室肥厚和（或）传导异常，即 FD 心肌病。FD 心肌病是 FD 患者的主要死因，以往因临床认识不足且缺乏有效的治疗方法导致误诊率高、诊断延迟、预后差。该共识旨在为 FD 心肌病提供诊断及治疗依据，提出结合心脏影像学、酶和底物活性、基因检测以及组织活检等方法进行早期诊断，强调早期特异性酶替代治疗（enzyme replacement therapy, ERT）对于改善患者预后的重要性。该共识综合国内外已发表 FD 心肌病诊断与治疗的相关证据，在 FD 心肌病的管理过程中为临床医师提供帮助。

1 FD 心肌病简介

FD 又称 Anderson-Fabry 病，Gb3 和 Lyso-Gb3 可沉积在心血管系统的多种组织和细胞内，主要包括心

肌细胞、心肌内血管（内皮和平滑肌细胞）和传导组织。除沉积的机械效应以外，贮积会触发次级反应，损伤细胞内吞和自噬功能，诱导凋亡，并干扰线粒体能量产生，继而激活细胞肥大途径。贮积的 Gb3 也可能改变离子通道的表达和（或）细胞膜运输，从而改变心肌细胞的电生理特性，导致心房和心室之间心肌传导速度增加，使 FD 患者心电图出现 PR 间期缩短。Gb3 和 Lyso-Gb3 还可以作为抗原激活自然杀伤 T 细胞导致慢性炎症和自身免疫反应，FD 患者的临床表现包括左心室肥厚（left ventricular hypertrophy, LVH）、传导异常、主动脉瓣及二尖瓣关闭不全及心力衰竭等，故将这种 FD 心脏受累定义为 FD 心肌病^[2-3]。

FD 患病率为 1/117 000~1/50 000，但可能被低估，因为新生儿筛查显示发病率为 1/88 001，且我国最近的一项研究显示，南京地区 FD 患病率约为 1/13 212^[4]。新生儿 FD 综合患病率为 1/10 000，男性新生儿患病率 1/3 125，较女性 1/100 000 高。在高危人群中 FD 综合患病率较高，从终末期肾脏病的 0.30% 到 LVH 和肥厚型心肌病的 1.20% 不等^[5]。

根据临床表现 FD 可分为：（1）经典型：脑、肾脏、心脏、周围神经等多系统受累；（2）迟发型：主要累及心脏和肾脏。国外文献报道，迟发型 FD 的发病率比经典型高 10 倍^[6]。目前国内诊断为 FD 的患者中，66.1% 男性患者为经典型，75% 女性患者为迟发型^[7]。心脏是 FD 最常受累的器官（68%），并且随着年龄增加受累发生率增加，心脏疾病是男性（34%）和女

DOI:10.3969/j.issn.1009-816x.2024.11.001

作者单位：610000 成都，四川省人民医院心血管内科

性 (57%) FD 患者的主要死因^[8]。女性 FD 患者发病较晚,但心脑血管发生率较男性无明显差异,72% 男性患者在 35~55 岁出现首次心血管事件,72% 女性患者在 45~65 岁出现首次心血管事件,通常较男性延迟 10 年左右^[1]。

FD 心肌病表现主要包括 LVH、心电异常和心力衰竭,以 LVH 为最常见表现。约 50% 的男性患者和 1/3 的女性患者会出现 LVH,常见向心性肥厚,严重病例可见非对称性室间隔肥厚和后壁纤维化变薄。27%~42% 的男性 FD 患者和 27% 女性 FD 患者会发生心律失常 (包括心房颤动和室性心动过速),常见的心律失常心电图表现如心动过缓、PR 间期缩短,是心脏受累的最初表现之一。FD 患者还可出现主动脉瓣及二尖瓣关闭不全、冠状动脉疾病以及主动脉根部扩张等其他心脏受累表现^[1]。

2 FD 心肌病的筛查诊断

2.1 FD 心肌病的筛查诊断指标 向心性 LVH 是最常见的超声异常,对于临床中考虑诊断为“肥厚型心肌病”的高危人群患者,其肥厚状态如为均匀或类均匀型,需要警惕 FD。

临床上对于不明原因的 LVH 患者 (无高血压和主动脉瓣狭窄等原因),如合并以下特征之一,需警惕 FD 可能^[1]。(1) 心脏警示征:①超声心动图可发现 FD 典型异常表现:向心性 LVH、左心房增大、乳头肌肥大或合并右心室肥厚。FD 患者舒张功能障碍出现在 LVH 之前,舒张早期二尖瓣环速度 (diastolic mitral annular velocity, e') 和舒张晚期舒张速度降低,但二尖瓣舒张早期充盈速度 (early diastolic mitral valve blood flow peak velocity, E) 升高,导致 E/e' 比率增加,是左心室舒张末期充盈压高的标志。斑点追踪可发现基底段下外侧区纵向应变减低,早于 LVH 发生,与组织多普勒结合有助于早期发现 FD 心肌受累^[9]。②心电图检查:FD 患者在儿童及青少年时期就可有轻微的心电图变化,包括 PR 间期缩短和复极异常。国外指南推荐 FD 患者每年行 48 h 动态心电图监测,以便更早发现 FD 患者的心律失常。③心脏磁共振成像 (cardiac magnetic resonance imaging, CMR): CMR 通过检测钆延迟强化 (late gadolinium enhancement, LGE) 测量 T1 和 T2 弛豫时间来评估 FD 患者心肌结构性疾病和心肌受累特征。因 FD 患者心肌内脂质沉积可致 native T1 测值减低,是 FD 心肌病 CMR 的特异性表现之一。但 FD 心肌病后期,因纤维化和炎症,也可致 native T1 测值的假性正常。无 LVH (40%) 和

有 LVH (>90%) 的 FD 患者出现 native T1 测值减低,低于其他疾病如肥厚型心肌病、心脏淀粉样变性或高血压所致的 LVH^[10]。④心脏生物标志物:心肌肌钙蛋白 (cardiac troponin, cTn) 和 N 末端 B 型钠尿肽原 (N-terminal probrain natriuretic peptide, NT-pro BNP) 可用于 FD 心肌病的评估。(2) 心脏外警示征:①皮肤血管角质瘤;②肢端感觉异常;③少汗;④早发脑卒中 (<50 岁,特别是后循环相关);⑤角膜涡状浑浊;⑥肾功能异常伴蛋白尿;⑦听力减退。(3) 家族史:X 连锁遗传的家族史 (肾脏疾病、心脏疾病)。(4) α -Gal A 活性检测:对疑似 FD 的男性患者,需要进行 α -Gal A 活性检测,有助于 FD 的诊断,但 α -Gal A 活性对于女性患者的诊断价值有限^[1]。(5) 血浆 Gb3 和 Lyso-Gb3 检测:血浆 Gb3 和 Lyso-Gb3 可为 α -Gal A 活性正常、基因检测结果为临床意义不明确变异的患者提供辅助诊断信息。(6) 基因检测:对 *GLA* 基因进行突变分析有助于确诊 FD,家系筛查有助于发现潜在的 FD 患者。74 例先证者家系筛查发现 357 例家庭成员确诊 FD,经分析基于先证者的家系筛查可能平均检测出 5 例新患者。与酶活性检测相比,基因检测可更有效地识别女性迟发型 FD 患者^[1]。(7) 组织活检:可采取肾脏、心脏、皮肤或神经组织,适用于具有高残留 α -Gal A 活性 (>10%) 和 (或) 低 Lyso-Gb3 水平、罕见 *GLA* 基因型 (包括不明确变异) 患者,以确诊或排除 FD。临床上不推荐组织活检用于评估 ERT 疗效以及随访监测。

2.2 FD 心肌病诊断流程 见图 1^[1]。

2.3 FD 心肌病的鉴别诊断 FD 心肌病的鉴别诊断包括:肥厚型心肌病、由前后负荷增加 (主动脉瓣狭窄、高血压、运动和肥胖) 所导致的 LVH、心脏淀粉样变等。“向心性均匀为主”可作为 FD 心肌病与肥厚型心肌病鉴别的早期标志之一^[1],FD 心肌病的鉴别诊断,见表 1。

3 FD 心肌病的治疗

FD 心肌病的治疗目标:延缓疾病进展、降低心脏并发症和延长患者生存期。治疗方法包括针对心脏受累的非特异性治疗和针对病因的特异性治疗^[1]。

3.1 针对 FD 心脏受累的非特异性治疗^[1] (1) 存在心脏危险因素:高血压是 FD 患者心血管事件的高危因素,考虑使用血管紧张素转换酶抑制剂/血管紧张素受体拮抗剂;心绞痛考虑使用钙通道阻滞剂、硝酸酯和低剂量阿司匹林。(2) 心动过缓和房室传导阻滞:考虑使用心脏起搏器,约 10%~20% 的 FD 患者需置

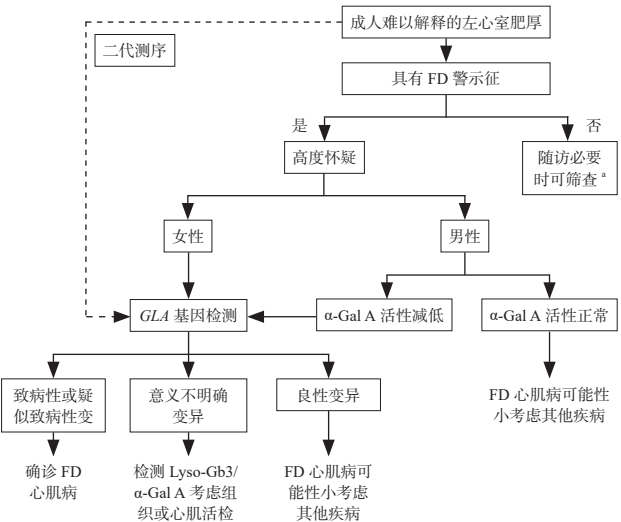


图 1 FD 心脏病诊断流程图 (FD: 法布雷病; α -Gal A: α 半乳糖苷酶 A; Gb3: 三己糖酰基鞘脂醇; a 和虚线: 对于一些迟发型患者, 特别是具有较高 α -Gal A 活性患者, 警示征不明显时, 也可以考虑进行基因检测)

入永久性起搏器。(3) 快速心律失常: 应避免胺碘酮、决奈达隆等; 对合并心房颤动的患者, 应考虑抗凝并可以尝试进行肺静脉隔离消融。(4) 心力衰竭: 考虑使用利尿药和醛固酮受体拮抗剂 (射血分数保留), 左心室射血分数 $< 50\%$ 时, 可使用血管紧张素转换酶抑制剂/血管紧张素受体拮抗剂和醛固酮受体拮抗剂, 需注意肾功能和高钾问题, 终末期 FD 心脏病, 可考虑施行左心室辅助装置置入和心脏移植。

3.2 针对病因的特异性治疗^[1] FD 的特异性治疗有 ERT (包括阿加糖酶 α 和阿加糖酶 β)、分子伴侣治疗

和基因治疗等。目前 ERT 是首选治疗方法, ERT 通过外源性补充基因重组的 α -Gal A, 进而减少 Gb3 和 Lyso-Gb3 在器官和组织中贮积, 改善患者症状。成人 FD 患者因临床分型不同, 起始治疗指征有差异。

3.3 成人 FD 患者 ERT 的起始治疗指征 (1) 经典型: 男性, 无论是否有症状均应考虑 ERT, 适用于任何年龄。女性, 有症状, 具有主要脏器受累的症状, 应考虑 ERT: ①不能归因于其他原因的心肌病; ②神经痛, 疼痛危象; ③肾脏损害, 不能归因于其他原因的蛋白尿; ④脑卒中或短暂性脑缺血发作; ⑤排除其他原因的反复腹泻、胃肠道功能障碍。女性, 无症状, 但有心脏、肾脏或中枢神经系统损伤的影像学、实验室或组织学证据, 应考虑 ERT: ①无症状心脏受累 (心肌病、心律失常、心肌纤维化); ②肾小球滤过率下降, 肾活检可见足细胞足突消失或肾小球硬化、中度或重度 Gb3 贮积; ③脑卒中、脑白质病变脑卒中、脑白质病变。(2) 迟发型: 无论性别, 即使没有典型的 FD 症状, 如果有心脏、肾脏或中枢神经系统损伤的影像学、实验室或组织学证据, 也应考虑使用 ERT。ERT 对 FD 患者疗效明显, 可显著减少血浆 Gb3 和 Lyso-Gb3 贮积, 并可长期维持低水平, 早期启动 (30~40 岁前) 获益更大。FOS 研究显示^[11], 在儿童时期或成年早期启动 ERT 的 FD 患者, 相较于成年后期开始 ERT 的患者, 肾脏和 (或) 心脏疾病的进展不明显。

3.4 ERT ERT 药物包括阿加糖酶 α (在人细胞系通过基因工程技术生产) 和阿加糖酶 β (在中国仓鼠卵

表 1 FD 心脏病的鉴别诊断

指标	FD	肥厚型心肌病	淀粉样变性	主动脉瓣狭窄	高血压
家族史	有, X 连锁遗传	可以有, 常染色体显性遗传	突变型 ATTR 为常染色体显性遗传	无	可以有, 非单基因遗传特征
心脏外表现	肢端感觉异常、出汗障碍、血管角质瘤、角膜涡状浑浊、尿蛋白、肾功能衰竭、脑血管疾病	无	双侧腕管综合征、肾病综合征、周围神经病变、巨舌症、自主神经功能障碍	无	肾功能不全、脑血管疾病
LVH 模式	向心性均匀为主; 也可能有不对称、心尖肥厚、乳头肌肥大或右心室肥厚	主要是不对称的室间隔肥厚或心尖肥厚	向心性均匀为主、可以有右心室肥厚	向心性均匀	均匀肥厚, 多数有左心室扩大
ECHO 其他表现	主动脉扩张; 瓣膜增厚和反流	LVOT 梗阻; 心尖室壁瘤; SAM 征	双心房扩张、瓣膜增厚, 心呈颗粒状、左心室限制性舒张功能障碍和心包积液	主动脉瓣狭窄	主动脉增宽
ECHO 斑点追踪左心室应变	下侧壁区域应变减低	最肥厚区域 (间隔区) 应变减低	基底部和中部区域应变减低, 心尖部应变正常或轻度减低	基底部区域应变减低	肥厚区的应变减低 (通常是基底部)
CMR native T1 值	减低	升高	升高	升高	正常或轻度升高
CMR LGE 模式	左心室下侧壁基底部、肌间	室壁明显肥厚处以及室间隔和右心室交界处、肌间	心内膜下或肌间, 弥漫性	非特异性斑片模式, 肌间	非特异性斑片模式, 肌间

注: FD: 法布雷病; LVH: 左心室肥厚; ECHO: 超声心动图; CMR: 心脏磁共振成像; LGE: 钆延迟强化; LVOT: 左心室流出道; SAM: 收缩期二尖瓣前移; ATTR: 转甲状腺素蛋白淀粉样变

巢细胞通过重组 DNA 技术生产)。阿加糖酶 α 是唯一在人细胞系中生产的 ERT 药物, 与其他哺乳动物表达系统相比, 人类细胞系具有的优势是能够产生与人类细胞完全一致的糖基化结构, 这种人源化糖基化模式可确保不引入免疫原 N-羟乙酰神经氨酸, 因此免疫原性更低。阿加糖酶 α 安全性佳, 抗体产生风险低, 约 24% 的男性患者可观察到低滴度 IgG 抗体应答。在阿加糖酶 α 临床试验中, 14% 的成人患者经历了输注相关反应(大多数严重程度为轻-中度)^[12]。阿加糖酶 α 产生抗体风险低, 可高效进入细胞内清除底物, 低剂量(0.2 mg/kg)即可实现患者获益。用于确诊为 FD (α -Gal A 缺乏症) 患者的长期 ERT, 适用于成人、儿童和青少年(尚未确定在 0~6 岁儿童中的安全性和有效性)。推荐剂量: 静脉输注 0.2 mg/kg, 每两周一次。对接受 10 年阿加糖酶 α 酶替代疗法患者的心脏结局进行回顾性分析, 98% 患者纽约心脏协会心功能分级稳定或改善, 加拿大心血管学会心绞痛评分改善, 心脏结构(左心室质量指数、平均左心室壁厚度)和心功能(左心室射血分数)显著改善或稳定^[13]。阿加糖酶 α 治疗 2 年后, 心脏、肾脏、脑血管或死亡的复合事件发生率在整个人群中约为 16%, 未治疗人群的复合事件发生率约为 45%。接受阿加糖酶 α 治疗的男性患者的中位生存年龄估计值为 77.5 岁, 而未经治疗的男性患者为 60 岁, 延长患者中位生存年龄 17.5 年^[13]。ERT 在亚洲人群的应用也呈现较理想的数据, 在具有基线和 ERT 后可用超声心动图数据的 6 例患者中回顾性分析发现, 所有患者的左心室质量指数均出现下降, 室间隔厚度降低或稳定, 4 例患者左心室后壁厚度降低^[14]。一项从阿加糖酶 β 转为阿加糖酶 α 的观察性研究显示, 随访 1 年左心室质量指数降低, 随访 3 年左心室质量指数仍降低, 其他心脏参数如室间隔厚度和左心室后壁厚度也降低, 射血分数维持在正常范围内^[15]。

4 随访和管理

共识建议 FD 患者接受长期多学科团队随访, 以监测和评估病情变化。FD 患者较少在儿童时期出现心肌病, 心脏病进展缓慢, 可以每 2~3 年进行心血管专科复诊。经典型 FD 患者需要增加随诊次数。男性患者超过 20 岁, 女性患者超过 30 岁, 需要每年至少随访 1 次, 建议每 3~6 个月随访 1 次。确诊 FD 心肌病后每年至少需要随访 1 次 cTnT 或 cTnI、NT-pro BNP、心电图、超声心动图和 48 h 动态心电图检查, 每两年 1 次 CMR 检查。由于 FD 是 X 染色体连锁遗

传疾病, 应对所有育龄期的男性和女性患者提供孕前和产前的遗传咨询, 必要时行产前诊断或胚胎植入前遗传学诊断。对于先证者的家系应该进行筛查, 明确是否有 FD^[1]。

参考文献

- [1] 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. 成人法布雷病心肌病诊断与治疗中国专家共识[J]. 中华心血管病杂志, 2024, 52(2): 128-136.
- [2] 中国法布雷病专家协作组. 中国法布雷病诊疗专家共识(2021年版)[J]. 中华内科杂志, 2021, 60(4): 321-330.
- [3] Miller JJ, Kanack AJ, Dahms NM. Progress in the understanding and treatment of Fabry disease[J]. Biochim Biophys Acta Gen Subj, 2020, 1864(1):129437.
- [4] Sun Y, Guan XW, Wang YY, et al. Newborn genetic screening for Fabry disease: Insights from a retrospective analysis in Nanjing, China[J]. Clin Chim Acta, 2024, 557:117889.
- [5] Monda E, Diana G, Graziani F, et al. Impact of *GLA* variant classification on the estimated prevalence of Fabry disease: a systematic review and meta-analysis of screening studies[J]. Circ Genom Precis Med, 2023, 16(6):e004252.
- [6] Nowicki M, Bazan-Socha S, Błażejewska-Hyzorek B, et al. Enzyme replacement therapy in Fabry disease in Poland: a position statement[J]. Pol Arch Intern Med, 2020, 130(1):91-97.
- [7] 王朝晖, 潘晓霞, 陈楠. 提高对法布里病临床表现和实验室新指标的认识[J]. 诊断学理论与实践, 2014, 13(1): 20-23.
- [8] Favalli V, Disabella E, Molinaro M, et al. Genetic screening of Anderson-Fabry disease in probands referred from multispecialty clinics[J]. J Am Coll Cardiol, 2016, 68(10):1037-1050.
- [9] 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 Pt 1):1230-1242.
- [10] Hagège A, Réant P, Habib G, et al. Fabry disease in cardiology practice: Literature review and expert point of view[J]. Arch Cardiovasc Dis, 2019, 112(4):278-287.
- [11] Parini R, Pintos-Morell G, Hennermann JB, et al. Analysis of renal and cardiac outcomes in male participants in the fabry outcome survey starting agalsidase alfa enzyme replacement therapy before and after 18 years of age[J]. Drug Des Devel Ther, 2020, 14:2149-2158.
- [12] Swiech K, Picanço-Castro V, Covas DT. Human cells: new platform for recombinant therapeutic protein production[J]. Protein Expr Purif, 2012, 84(1):147-153.
- [13] Beck M, Hughes D, Kampmann C, et al. Long-term effectiveness of agalsidase alfa enzyme replacement in Fabry disease: A Fabry Outcome Survey analysis[J]. Mol Genet Metab Rep, 2015, 3:21-27.
- [14] Lin HY, Huang YH, Liao HC, et al. Clinical observations on enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease and the switch from agalsidase beta to agalsidase alfa[J]. J Chin Med Assoc, 2014, 77(4):190-197.
- [15] Tsuboi K, Yamamoto H. Clinical observation of patients with Fabry disease after switching from agalsidase beta (Fabrazyme) to agalsidase alfa (Replagal)[J]. Genet Med, 2012, 14(9):779-786.

(收稿日期: 2024-10-02)

(本文编辑: 戴兵 蒋爱敏)