

- Heart Fail,2016,9(7).pii: e003123.
- [30] Baruch L,Glazer RD,Akay N,et al. Morbidity,mortality,physiologic and functional parameters in elderly and non-elderly patients in the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT)[J]. *Am Heart J*,2004,148(6): 951-957.
- [31] Linde C,Gold MR,Abraham WT,et al. Long-term impact of cardiac resynchronization therapy in mild heart failure:5-year results from the RESynchronization reVERses Remodeling in Systolic left vEntricular dysfunction(REVERSE) study[J]. *Eur Heart J*,2013,34(33):2592-2599.
- [32] Gaggin HK,Mohammed AA,Bhardwaj A,et al. Heart failure outcomes and benefits of NT-proBNP-guided management in the elderly:results from the prospective, randomized ProBNP outpatient tailored chronic heart failure therapy(PROTECT) study[J]. *J Card Fail*,2012,18(8):626-634.
- [33] Weiner RB,Baggish AL,Chen-Tournoux A,et al. Improvement in structural and functional echocardiographic parameters during chronic heart failure therapy guided by natriuretic peptides:mechanistic insights from the ProBNP Outpatient Tailored Chronic Heart Failure (PROTECT) study[J]. *Eur J Heart Fail*,2013,15(3):342-351.

收稿日期: 2019-02-18

## 儿童与青少年心脏性猝死的病因和预防

刘颖 袁美锦

(河北北方学院附属第一医院, 河北 张家口 075000)

【摘要】儿童与青少年心脏性猝死(SCD)的研究尚处于发展阶段,SCD相关的症状多缺乏特异性,在致死性事件发作前,很多SCD患者并无临床症状,体格检查及静息心电图有可能正常,这使得辨别高危个体极为困难。因此,及早明确儿童与青少年猝死的病因及筛查辨识是目前儿科心血管领域的研究热点,现就儿童与青少年SCD的病因与筛查辨识方法进行综述。

【关键词】心脏性猝死;儿童;青少年

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2019.06.024

## Causes and Prevention of Sudden Cardiac Death in Children and Adolescents

LIU Ying, YUAN Meijin

(The First Affiliated Hospital of Northern College of Hebei, Zhangjiakou 075000, Hebei, China)

【Abstract】The study of sudden cardiac death (SCD) in children and adolescents is still in the stage of development. The symptoms associated with SCD are lack of specificity. Many SCD patients have no clinical symptoms before the onset of fatal events, and the physical examination and resting electrocardiogram may be normal. This makes it extremely difficult to identify high-risk individuals. Therefore, early identification of the causes and screening identification of sudden death in children and adolescents is currently a research hotspot in the pediatric cardiovascular field. This article reviews the etiology and screening identification methods of SCD in children and adolescents.

【Key words】Sudden cardiac death; Children; Adolescents

心脏性猝死(sudden cardiac death, SCD)有可能发生于各个年龄段。儿童与青少年的SCD定义与成年人相似:既往健康的个体在症状出现后1 h内因不明原因死亡,但儿童与青少年SCD的病因及相关特征与

成人SCD仍有不同之处。引起各年龄段人群SCD的病因不同,因此需采取不同的预防措施以降低SCD的发生率。分析研究儿童及青少年SCD病因与筛查方法,有助于展开合理和有效的防治。

## 1 SCD 发生率

儿童及青少年 SCD 发生率极低。多项研究试图明确儿童及青少年 SCD 的发生率,但存在明显的地区差异,根据美国疾病控制与预防中心数据<sup>[1-2]</sup>,其发生率每年为(0.7~6.4)/10 万,远低于成年人发生率。2003 年, Bagnall 等报道意大利威尼托区青少年及青年人 SCD 的年发生率为 1.0/10 万。2009 年, Bagnall 等报道英国英格兰及威尔士年轻人 SCD 的年发生率为 1.8/10 万<sup>[3]</sup>。中国 SCD 的年发生率为 0.42/10 万,每年发作 SCD 的患者为 54.4 万人,但中国儿童及青少年 SCD 研究不完善,并无相关流行病学数据<sup>[4-5]</sup>。

## 2 SCD 常见病因

对于家庭与社会来说,SCD 无疑是一场悲剧,社会上对于这一罕见事件的关注程度一直较高。通过尸体解剖多可以确认猝死的心源性原因。儿童及青少年 SCD 的最多见原因包括心肌病变、冠状动脉异常、原发性心电异常和其他因素等。

### 2.1 SCD 与心肌病变

#### 2.1.1 肥厚型心肌病

肥厚型心肌病(hypertrophic cardiomyopathy, HCM)是一种常染色体显性遗传性疾病,通常以不对称室间隔肥厚和心室肌纤维明显混乱为特征,即使在最轻度肥厚和无明显左心室流出道梗阻的患者中也会导致心律失常<sup>[6]</sup>。已发现 HCM 是由肌肉收缩蛋白( $\beta$ -肌球蛋白和肌钙蛋白 T)的异常引起。目前已鉴定了超过 20 种 HCM 易感基因,并且基于特定突变,外显率估计为 30%~80%。HCM 患者猝死的危险因素包括隔膜厚度 $\geq 30$  mm、猝死家族史、非持续性室性心动过速、晕厥和低血压对运动的反应,建议 HCM 患者对体育运动进行限制<sup>[7-8]</sup>。

#### 2.1.2 扩张型心肌病

扩张型心肌病(dilated cardiomyopathy, DCM)也是 SCD 的已知心脏危险因素。DCM 是由于病毒感染、免疫介导导致心肌损伤和遗传因素等原因导致的心室扩大和收缩功能降低。DCM 为常染色体显性遗传, X 染色体连锁遗传占 5%~10%,目前已鉴定出 22 个致病基因。据统计<sup>[9]</sup>, 20%~50% 具有遗传基础的 DCM 在儿童期临床表现通常为无症状,但 SCD 可发生在心力衰竭和症状发生之前。因此,基因检测可能有助于识别那些在心力衰竭之前和出现症状之前有猝死风险的患者。Lamin A/C 突变是 DCM 的常见原因, 占有特发性 DCM 的 6%~8%, 并对 42% 患者进行植入型心律转复除颤器(implantable cardioverter defibrillator, ICD)干预,且治疗效果显著。

#### 2.1.3 致心律失常性右心室发育不良

致心律失常性右心室发育不良或心肌病(arrhythmogenic right ventricular dysplasia or cardiomyopathy, ARVD/ARVC)是罕见的 SCD 病因。常发生在青春早期至青年期。它是一种遗传性心肌病,以脂肪和纤维病变导致右心室壁变薄为特征<sup>[10-11]</sup>。它还具有不稳定的电生理特点,可导致多种室性心律失常,其诱因通常是运动。其心电图表现并不典型,可能表现为室性期前收缩,  $V_1$  导联 QRS 波群后可见  $\epsilon$  波,  $V_2$ 、 $V_3$  导联 T 波倒置,以及  $V_1 \sim V_3$  导联宽 QRS 波群等;超声心动图也很难检测到右心室的变化,因此,临床诊断比较困难。如果高度怀疑此疾病,可通过右心室血管造影和磁共振成像进行检查<sup>[12]</sup>。基因检测可能有助于诊断,特别是具有家族史的患者,可行药物治疗和射频导管消融治疗。对于有明显症状的患者,通常建议植入 ICD。

### 2.2 SCD 与冠状动脉异常

冠状动脉异常是儿童及青少年 SCD 的第二大常见病因。与 SCD 相关的最常见的异常是左冠状动脉口起源于右侧静脉窦。当大血管增大并压迫左冠状动脉时,就会发生缺血。虽然右冠状动脉起源于左侧静脉窦,并在主动脉和肺动脉之间横越的异常情况更为常见,但它远低于起源于右侧静脉窦的左冠状动脉导致的 SCD。在 30 岁以下很少发生冠状动脉疾病,家族性遗传性和其他危险因素有时会导致典型的动脉粥样硬化引起的冠状动脉事件,但在无影像学情况下,冠状动脉异常很难被发现,常规超声心动图也无法筛查冠状动脉异常;因此,对早期疲劳、心绞痛或运动诱发的晕厥等危险因素进行评估非常重要。

### 2.3 SCD 与原发性心电异常

在儿童及青少年中,虽然有些病例以 SCD 为首发症状,但复发性晕厥往往出现于 SCD 之前。幸运的是,心电图多数情况下都是异常的。因此,对复发性晕厥患者进行心电图检查和详细的病史、家族史询问十分必要,许多研究者和一些机构都提倡将心电图作为筛查试验<sup>[13]</sup>。

#### 2.3.1 长 QT 综合征

长 QT 综合征(long QT syndrome, LQTS)是一种家族遗传疾病,已发现 7 个基因与 LQTS 有关, 2 500~3 500 例中就有 1 例患有这种疾病<sup>[14]</sup>。LQTS 分为 Romano-Ward 综合征和 Jervell-Lange-Nielsen 综合征。Romano-Ward 综合征常见,多为常染色体显性遗传,后代患病的概率约 50%。Jervell-Lange-Nielsen 综合征相对少见,为常染色体隐性遗传。心电图表现为 QT 间期延长、T 波异常。这称为“尖端扭转型室性心动过速”。

症状通常是晕厥、猝死、癫痫,并有特定的诱因,如压力、运动和大声的听觉刺激,但休息和睡眠时也可出现。

目前研究发现<sup>[15-16]</sup>,80%的LQTS患者发生基因突变导致各种离子通道的遗传异常。从发现的基因突变可预测特定的表型,并可能有助于评估猝死风险或对治疗的反应<sup>[17]</sup>。目前,主要治疗方法是 $\beta$ 受体阻滞剂,在大多数情况下可预防严重症状和猝死,如果 $\beta$ 受体阻滞剂治疗过程中出现症状,建议植入ICD<sup>[18-19]</sup>。

### 2.3.2 儿茶酚胺多形性室性心动过速

儿茶酚胺多形性室性心动过速(catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia, CPVT)是一种遗传性的心律失常,其特征是运动或情绪压力引起的心室异位,它是由编码肌浆钙离子通道的兰尼碱受体基因(RYR2)突变引起,典型的CPVT症状发生在儿童和青少年时期。由于CPVT不能在心电图上进行诊断,因此运动应激测试对诊断非常重要<sup>[20]</sup>。在运动测试期间,可见QRS复合波群和“双向”室性心动过速。如果不及时治疗,CPVT在30%~50%的患者中是致命的。虽然 $\beta$ 受体阻滞剂是推荐的治疗方法,但许多患者会出现心律失常症状,仍需ICD治疗。

### 2.3.3 Brugada 综合征

Brugada 综合征也是儿童及青少年SCD的常见病因,是一种遗传性心律失常综合征,目前研究发现SCN5A基因缺陷导致了Brugada综合征。其特征是致命性的室性心律失常,以晕厥为主要临床表现。心电图表现并不明显,给予钠通道阻滞剂后才能发现,可表现为 $V_1 \sim V_3$ 导联ST段抬高或弓背样抬高,右束支传导阻滞完全或不完全,T波倒置。目前ICD是治疗Brugada综合征预防猝死的有效方法。

## 2.4 其他原因

### 2.4.1 先天性心脏病

先天性心脏病患者猝死的发生率约为每年10/10万<sup>[21]</sup>。紫绀型及左心梗阻型先天性心脏病患者因心律失常、栓塞或循环衰竭致猝死的发生率更高。法洛四联症易引起室性心动过速和心房内折返性室性心动过速,且猝死的发生率为0.5%~6%,单心室及大动脉转位患者也容易产生获得性心律失常,进而增加SCD的发生率。

### 2.4.2 Commotio Cordis 心脏震荡

Commotio Cordis是由于高速钝打击胸壁心脏区域所引起的心室颤动及SCD,是儿童及青少年SCD的一个非常罕见的原因,常见于年龄<18岁的男孩。以晕厥及头晕后晕厥为主要表现,早期心电图可表现为心室颤动。通过及时有效的心肺复苏和除颤,25%~35%

的心脏震荡患者可存活。由于大多数报道的病例发生在棒球等运动中,因此人们认为通过胸部保护器和减少棒球冲击力的组合可以最好地实现预防。然而,在最近的研究中,这些干预措施被证明不足以预防心脏震荡猝死<sup>[22]</sup>。

## 3 筛查与诊断技术

### 3.1 级联筛查

级联筛查是针对SCD或心脏骤停患者亲属的阶梯式的临床与基因检测。这种续贯式的评估从一级亲属开始,详细筛查个人及家族史,有针对性地进行心脏查体及检查,基因检测应由心脏病专家、基因学家等多学科团队进行。临床检测一般包括基线及负荷状态下的心电图、超声心动图及随身移动监测装置。附加的诊断措施可能会包括24小时动态心电图、药物激发试验、心脏磁共振检查及电生理学检查(尽管儿童筛查很少使用)。级联筛查在致心律失常性猝死综合征(sudden arrhythmic death syndrome, SADS)的家庭中有13%~50%的确诊率<sup>[2,8]</sup>,当研究心脏骤停幸存者的家属时,确诊率可提升至62%<sup>[9]</sup>。

与心肌病相似,SADS可出现于不同年龄段,而在儿童中除基因检测异常外可能不会有其他表现。现在基因筛查检出率为25%~75%;因此,初始检查的阴性结果并不能除外远期的疾病发作。当初始筛查不能完全除外诊断时,应规律反复进行筛查。

### 3.2 基因检测

在尸体解剖阴性的可疑心律失常性猝死案例中,对于死者DNA进行基因检测(分子检测),有助于明确SADS病因,并为家庭成员改善健康结局。很多结构性或心律失常性心脏病引起的SCD综合征为遗传因素所决定,辨别出家庭成员的基因突变具有极为重要的意义。

随着技术进步,分子基因诊断的复杂程度不断增加,对单一基因突变进行分子检测时辨别病理性突变的成功率为7%~9%,当筛查范围扩大时,诊断成功率为30%<sup>[1,3]</sup>。现在,进行全外显子组及全基因组测序在技术上可行,经济上大多数家庭也可承担。已发现与Brugada综合征、LQTS及CPVT相关的基因突变存在(包括KCNQ1、KCNH2、SCN5A及RYR2基因);而其他研究提示<sup>[17]</sup>,高通量测序技术可筛选出SCD患者及亲属体内与心肌病、离子通道病相关的高危变异,通过改变高危患者的生活方式,有望改善SCD幸存者及亲属的预后。

### 3.3 尸体解剖

当儿童无明显诱因突然死亡时,尸体解剖能分辨



出导致 SCD 的结构性疾病。年轻 SCD 患者尸体解剖所得出的诊断具有多样性。尸体解剖阴性的 40 岁以下 SCD 患者为 6% ~ 51%<sup>[1-2,6]</sup>, 一项以年轻军人为样本的大型队列研究中, 35 岁以下的 SCD 患者中 41% 为不明原因的猝死综合征, 而 35 岁以上 SCD 患者中约 11% 为不明原因的猝死综合征。

#### 4 治疗

SCD 的治疗根据其疾病诊断不同而不同, 儿童治疗方案与成人患者相似生活方式调整, 包括出现症状时及时咨询、注意防止脱水、避免应用会加重疾病的药物、避免参与诱发心肌缺血或心律失常的活动; 对心力衰竭与心律失常给予治疗; 心脏起搏器、复律治疗、手术干预 (包括二尖瓣置换、HCM 的室间隔酒精消融、冠状动脉再植甚至心脏移植等)。

对于存在 SCD 风险的患者医生仍会推荐在合理治疗支持的前提下适度锻炼。某些特定情况下应限制体育活动, 包括: 活动相关的 ARVC 加重, 药物治疗无法控制的肾上腺素能性 CPVT, 阻塞性 HCM 伴高心肌缺血风险。重要的是根据患者的诊断、临床表现与患者家属共同讨论锻炼相关的风险与获益, 并制定个体化的方案。

#### 5 总结与展望

现阶段, 儿童 SCD 研究领域的挑战是多样的。实施前瞻性研究收集患者数据, 对亲属进行级联筛查, 临床医生与医疗政策制定者对儿童 SCD 的流行病学数据有更深入的了解, 医生在临床中对相关症状提高警惕, 所有这一切对于 SCD 这一罕见且致命的疾病防治尤为重要。而近期研究提示分子检测及高通量测序技术可筛选出患者及亲属体内与心肌病、离子通道病、致死性心律失常相关的高危变异, 有望改善 SCD 幸存者及亲属的预后。

#### 参考文献

- [1] Pilmer CM, Kirsh JA, Hildebrandt D, et al. Sudden cardiac death in children and adolescents between 1 and 19 years of age[J]. *Heart Rhythm*, 2014, 11(2):239-245.
- [2] Ackerman M, Atkins DL, Triedman JK. Sudden cardiac death in the young[J]. *Circulation*, 2016, 133(10):1006-1026.
- [3] Bagnall RD, Weintraub RG, Ingles J, et al. A prospective study of sudden cardiac death among children and young adults[J]. *N Engl J Med*, 2016, 374(25):2441-2452.
- [4] 姚焰. 我国心源性猝死的防治水平亟待提高 [J]. *中国循环杂志*, 2018, 33(2):105-106.
- [5] 郭继鸿. 中国心脏性猝死现状与防治 [J]. *中国循环杂志*, 2013, 28(5):323-326.
- [6] Glinge C, Jabbari R, Risgaard B, et al. Symptoms before sudden arrhythmic death syndrome: a nationwide study among the young in Denmark[J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2015, 26(7):761-767.
- [7] Anderson JH, Tester DJ, Will ML, et al. Whole-exome molecular autopsy after exertion-related sudden unexplained death in the young[J]. *Circ Cardiovasc Genet*, 2016, 9(3):259-265.
- [8] 刘欣, 申阳, 洪葵. 心脏性猝死风险的遗传管理 [J]. *中华心血管病杂志*, 2015, 43(9):760-764.
- [9] Semsarian C, Ingles J, Wilde AA. Sudden cardiac death in the young: the molecular autopsy and a practical approach to surviving relatives[J]. *Eur Heart J*, 2015, 36(21):1290-1296.
- [10] Müssigbrodt A, Knopp H, Czimbalmos C, et al. Exercise-related sudden cardiac death of an American football player with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy AND sarcoidosis[J]. *Clin Case Rep*, 2019, 7(4):686-688.
- [11] Goff ZD, Calkins H. Sudden death related cardiomyopathies - arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy, arrhythmogenic cardiomyopathy, and exercise-induced cardiomyopathy[J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 2019, 62(3):217-226.
- [12] Martins D, Ovaert C, Khraiche D, et al. Myocardial inflammation detected by cardiac MRI in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: a paediatric case series[J]. *Int J Cardiol*, 2018, 15(271):81-86.
- [13] Kuriachan VP, Sumner GL, Mitchell LB. Sudden cardiac death[J]. *Curr Probl Cardiol*, 2015, 40(4):133-200.
- [14] Adamos G, Iacovidou N, Xanthos T. Medical therapy for long QT syndrome[J]. *Mini Rev Med Chem*, 2018, 18(6):495-506.
- [15] Longo UG, Risi Ambrogioni L, Ciuffreda M, et al. Sudden cardiac death in young athletes with long QT syndrome: the role of genetic testing and cardiovascular screening[J]. *Br Med Bull*, 2018, 127(1):43-53.
- [16] Cingolani E. Editorial commentary: genetic testing of long QT syndrome: should we go back to the future?[J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2018, 28(7):467-468.
- [17] Vojdani S, Amirsalari S, Milanizadeh S, et al. Mutation screening of KCNQ1 and KCNE1 genes in Iranian patients with Jervell and Lange-Nielsen Syndrome[J]. *Fetal Pediatr Pathol*, 2019, 38(4):273-281.
- [18] Mönnig G, Ziaukas V, Koopmann M. Implantable cardioverter-defibrillator therapy in patients with congenital long QT syndrome: do we know what we need to know?[J]. *Kardiolog*, 2018, 76(12):1665-1667.
- [19] Zienciuk-Krajka A, Sterliński M, Filipecki A, et al. Implantable cardioverter-defibrillators in patients with long QT syndrome: a multicentre study[J]. *Kardiolog*, 2018, 76(12):1687-1696.
- [20] Schmied C, Borjesson M. Sudden cardiac death in athletes[J]. *J Intern Med*, 2014, 275(2):93-103.
- [21] Naidu P, Grigg L, Zentner D. Mortality in adults with congenital heart disease[J]. *Int J Cardiol*, 2017, 15(245):125-130.
- [22] Sado J, Kiyohara K, Kitamura T, et al. Sports activity and paediatric out-of-hospital cardiac arrest at schools in Japan[J]. *Resuscitation*, 2019, 4(139):33-40.

收稿日期: 2019-05-29