

致心律失常性心肌病的研究进展

林晶 吉庆伟 刘伶

(广西壮族自治区人民医院心内科, 广西 南宁 530021)

【摘要】 致心律失常性心肌病是一种纤维脂肪组织替代心室心肌, 以室性心律失常和心脏性猝死为主要表现的遗传性心肌疾病。既往称之为致心律失常性右心室心肌病/发育不良。现已明确, 该类疾病并非局限于右心室, 双心室受累甚或左心室单独受累亦可见。现就致心律失常性心肌病的分类、机制与治疗进行综述。

【关键词】 致心律失常性心肌病; 分子遗传; 病理生理; 心律失常

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.12.006

Arrhythmogenic Cardiomyopathy

LIN Jing, JI Qingwei, LIU Ling

(Department of Cardiology, The People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, Guangxi, China)

【Abstract】 Arrhythmogenic cardiomyopathy is an inherited rare disease characterized by a progressive myocardial fibrofatty replacement. It is associated with ventricular arrhythmias and sudden cardiac death. In the classic description, it has been called arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. With the continuous enrichment of clinical studies, it has been found that this kind of disease is not limited to the right ventricle, but also exists in cases of bilateral ventricular involvement or left ventricular involvement alone. This paper reviews the latest research progress of arrhythmogenic cardiomyopathy.

【Key words】 Arrhythmogenic cardiomyopathy; Molecular genetics; Pathophysiology; Arrhythmia

致心律失常性心肌病(arrhythmogenic cardiomyopathy, ACM)是一种纤维脂肪组织替代心室心肌, 以室性心律失常和心脏性猝死(sudden cardiac death, SCD)为主要表现的遗传性心肌疾病^[1-3]。既往称之为致心律失常性右心室心肌病/发育不良(arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia, ARVC/D)。目前ARVC的诊断标准仍遵从2010年2月国际心脏病专家工作组修订后的标准^[4]。晚近研究显示, ARVC/D双心室受累达50%, 部分患者表现为左心室受累为主^[1-3]。因此, 2011年美国心律学会(HRS)和欧洲心脏节律联盟(EHRA)联合共识中增加了ACM这一名称, 迅速被广泛接受^[5]。2019年HRS《关于心律失常性心肌病的评估、风险分层和管理的专家共识声明》将ACM定义为引起心律失常的非继发于缺血、高血压或心脏瓣膜疾病的一种心肌疾病, 该定义具有极大包容性, 纳入一系列的遗传性、系统性、感染性和炎症性疾病。该定义具有极大包容性, 包括但不限于致心律

失常性右/左心室心肌病、离子通道异常、淀粉样变性和左心室心肌致密化不全^[6]。不断丰富的临床研究加深并拓宽了对ACM的认识, 有必要对其分类、发病机制及治疗的最新研究进展做一综述。

1 分类

近日, 《欧洲心脏杂志》发表北京阜外医院胡盛寿院士团队的一项研究。该研究基于临床特征、遗传以及60例心脏移植获得心肌组织的病理特征对ACM进行分类^[7], 该研究将ACM分为四类, 系国际上首次建立ACM精准分型, 命名为“阜外分型”(见表1)^[8]。

类型1中, 移植的ACM心脏表现为整个右心室和左心室后外侧壁的跨壁脂肪替换。患者多早期发病, 主要为桥粒突变(PKP2、DSG2和DSC2)。患者常于年轻时接受心脏移植, 均患有室性心动过速, 并多接受植入型心律转复除颤器(implantable cardioverter defibrillator, ICD)治疗。此类患者为典型桥粒性ACM终末期病变, 在验证队列中表现出一致的进展模式: 由

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81770472); 国家自然科学基金(81760051); 广西科技基地和人才专项(桂科AD17129026); 广西重点研发计划(桂科AB17292078); 广西壮族自治区卫生和计划生育委员会自筹经费科研课题资助(Z2018702)

通信作者: 刘伶, E-mail: gxliu@126.com

右心室区域性受累,逐渐累及整个右心室,甚至左心室。在疾病发展过程中,患者的心前区 QRS 波群时限

电位持续下降。

表 1 ACM 的阜外分型

	类型 1	类型 2	类型 3	类型 4
临床特征	早期发病、早年发病,常见室性心律失常,通常为进行性右心室扩大(晚期左心室扩大),心前区碎裂电位,心血管事件多发。	常见室性心律失常,通常是进行性发展,中重度左心室功能障碍,心前区碎裂电位和低电压。	室性心律失常常见,通常是进行性发展,严重左心室功能障碍,心脏彩超可见左心室舒张末径增大,常进展至终末期心力衰竭。	室性心律失常常见,通常为进行性发展,严重左心室功能障碍,左心室舒张末径和左心房增大,常进展至终末期心力衰竭。
组织病理学	右心室外膜下纤维脂肪浸润(早期),透壁性(晚期),累及左心室后壁。	右心室前壁纤维脂肪浸润,左心室全层厚度间质纤维化,脂肪少。	双心室受累,有明显纤维脂肪浸润,常累及左心室下壁。	主要左心室受累,多为下壁,纤维脂肪浸润明显。
基因突变	桥粒突变(PKP2、DSG2 和 DSC2)	非桥粒突变(LMNA、PLN、TMEM43、DES 和 CTNNA3)	桥粒突变(DSP)或非桥粒突变(PLN 和 CTNNA3)	无基因变异

类型 2 主要受右心室前壁纤维脂肪浸润的影响。左心室脂肪少,间质纤维化程度有限,但纤维化扩展至左心室全层,导致左室射血分数低于类型 1。患者多为非桥粒突变携带者,如 LMNA、DES 和 PLN。

类型 3 中,ACM 患者的右心室中度纤维脂肪浸润。与类型 1 和类型 2 相比,左心室的纤维脂肪替换更为严重,因此类型 3 与双心室疾病相关,且类型 3 与桥粒突变(DSP)和非桥粒突变(PLN 和 CTNNA3)均相关。

类型 4 中,患者表现为典型的左心室显性 ACM,很少或无右心室受累,患者无已知的基因突变。

研究通过心脏磁共振延迟钆增强分析心室受累程度,并据此将 ACM 分三种亚型:单独右心室型、双心室型和左心室显性型。这种分类主要基于心脏磁共振,而不考虑潜在的基因型和组织病理学特征^[7]。

2 发病机制

2.1 分子遗传机制

ACM 是一种家族性疾病,其中 30%~60% 的患者有阳性家族史^[9],大多表现为常染色体显性遗传,表型不完全外显,其外显率因基因变异的不同而有异^[10]。

现已明确 ACM 相关致病基因 18 种,致病突变 630 个。根据编码蛋白质的功能差异分为桥粒蛋白相关基因及非桥粒蛋白相关基因两大类。桥粒蛋白有 PKP2、DSP、DSG2、DSC2 和 JUP 等,非桥粒蛋白有 TGF- β 3、TMEM43、RYR2、DES、LMNA、CTNNA3、TTN、PLN、OBSCN、DMD、MYBPC3、SCN5A 和 CDH2 等。其中,桥粒基因突变率为 87%^[10],多基因突变比单基因突变出现心律失常的风险高,多基因突变与男性已被作为心律失常的独立预测因子^[11]。基因突变的差异导致临床表型和风险的不同,上述“阜外分型”中已部分提及。

PKP2 为 ARVC 中最主要的突变基因。研究发

现,PKP2 突变导致心肌间隙连接蛋白(Cx)43 表达下降和分布异常。Cx43 是一种连接蛋白,在心脏中最为丰富,如果出现异常即可导致心肌细胞间的传导发生紊乱,从而产生传导速度减慢和单向传导阻滞,易于形成折返环路触发室性心律失常,甚至导致 SCD^[12]。其病理示纤维脂肪浸润通常发生于左心室侧后壁中层和右心室^[13]。20%~50% 的 DSG2 突变的患者累及左右心室^[14],发生终末期心力衰竭和最终导致心脏移植的发生率高于 PKP2 突变患者^[15]。与 DSG2 类似,DSC2 突变尤其是纯合突变的 ACM 患者双室早期即可受累^[16]。40% 的 DSP 突变的患者会发生左心室功能障碍,其中出现心力衰竭的占 13%,SCD 率最高,在桥粒基因突变猝死总人群中占 11%^[14],Cx43 和 Nav1.5 在 DSP 突变后会以联合形式发生异质变化和错误调解,最终使得传导变得缓慢,导致室性心律失常的发生^[17]。Naxos 病及 Carvajal 综合征是一种 ACM 常染色体隐性遗传疾病,与 JUP 和 DSP 碱基对缺失具有一定的相关性,除了具备典型的 ARVC 临床表现外,卷发和掌指角化也是其常伴随的临床特征^[9]。

近年来非桥粒蛋白基因突变的病例越来越多,且被证实与 ACM 相关,但其具体发病机制及临床表型尚未阐明^[17]。与 PKP2 基因突变相比,DES 基因突变出现左心室受累和心力衰竭的风险是 PKP2 基因突变的 4 倍^[18]。PLN 突变的患者通常发病年龄偏晚,但左心室功能发生障碍和出现心力衰竭占有较高的比例^[14]。LMNA 和 TMEM43 突变患者会出现严重心力衰竭和心脏传导异常^[19-20]。约 46% TTN 突变基因携带者发生了室上性心动过速,而出现心脏传导异常的有 64%,比发生桥粒基因突变的预后要好^[21]。RYR2 突变容易引起 Ca^{2+} 数量异常,从而导致 Ca^{2+} 依赖的传导通路产生改变,最终发生儿茶酚胺敏感型多形性室性心动过速^[22]。SCN5A 错义突变编码钠通道 Nav1.5,

与长 QT 综合征、Brugada 综合征相关^[23]。TGF- β_3 基因在刺激一些间充质细胞增殖产生细胞外基质的同时,也抑制那些可降解的细胞外基质金属蛋白酶的基因活性,最终诱导发生组织纤维化^[24]。

2.2 病理生理机制

发生 ACM 的主要病理生理机制是心肌细胞的丢失、纤维化、脂肪的生成、炎症以及心律失常等。导致心室壁变薄的主要原因为心肌细胞的丢失。目前纤维脂肪组织在心肌细胞损伤处聚集的机制尚未明确,除了经典的 Wnt/ β -catenin 信号通路外,在一些研究中也发现 Hippo/YAP 以及 TGF- β 信号通路均发挥重要作用^[17],在 TGF- β 的作用下,细胞外基质蛋白和基质金属蛋白酶组织抑制剂表达升高,TGF- β 也通过直接抑制分解细胞外基质的基质金属蛋白酶的表达,从而刺激纤维组织增生^[10]。此外缝隙连接重构,Cx40、Cx43 和 Cx45 减少,从而出现电传导不稳定和延迟;钠通道蛋白 Nav1.5 障碍导致钠电流的振幅和动力的下降;钙处理的功能失调等也是 ACM 患者出现室性心律失常和其他临床表现的病理生理机制^[24-25]。

3 治疗

3.1 生活方式的转变

临床医生应告知 ACM 基因检测阳性但表型阴性的青少年和成年人,竞技性或频繁的高强度耐力运动有加速 ACM 进展及增加室性心律失常事件的风险,应考虑限制参加体育活动,而 ACM 患者不应参加竞技性或频繁的高强度耐力运动^[6]。

3.2 ICD 的植入

ACM 患者常发生以室性心动过速、心室颤动为主的快速型心律失常,易发生 SCD。Hodgkinson 等^[26]曾将 148 例存在 TMEM43 突变的已植入 ICD 的 ARVC 患者,与 148 例未植入 ICD 的 ARVC 对照组患者进行对比观察,随访平均时间为 8.5 年,发现 ICD 组患者存活率更高。2019 年 HRS 发表的 ACM 专家共识^[6]以及澳大利亚和新西兰心脏协会发布的关于 ACM 的声明^[27]均一致提出,ICD 可作为预防 SCD 的优选方案。最近北京阜外医院的一项回顾性研究发现,缓慢型的心律失常在 ACM 患者中也不少见,占研究人群的 32.4% (169/522)^[28],其中室内传导阻滞发生率最高 (22.6%),其次为房室传导阻滞 (10.7%),病态窦房结综合征紧随其后 (3.5%)。对于那些出现室性心动过速合并严重传导障碍的患者,ICD 被推荐使用,而那些仅存在严重传导阻滞的 ACM 患者,起搏器是不错的选择。

3.3 导管消融治疗

导管消融是一种控制持续性单形性室性心动过速

发作的有效预防措施,但消融复发率很高。它对改善症状有效,但不能完全预防 SCD 的发生,因此不能代替 ICD 成为室性心动过速发作时的治疗^[27]。

3.4 药物治疗

抗心律失常药物是除导管消融和植入 ICD 之外另一种有效干预 ACM 的方式,它可以降低室性心动过速的复发率,但无法有效预防 SCD 的发生。单独使用 β 受体阻滞剂或胺碘酮,以及二者合用是目前被证实最有效的药物治疗方案,并且药物导致心律失常的发生率也较低^[29]。此外伴有心力衰竭的 ACM 患者规范化的抗心力衰竭药物,如血管紧张素转化酶抑制剂/血管紧张素 II 受体阻滞剂、 β 受体阻滞剂和醛固酮拮抗剂被推荐使用^[6],伴有心房颤动、腔内血栓或静脉血栓栓塞的 ACM 患者应启动抗凝治疗^[6]。小分子 SB216763 是一种糖原合成激酶-3 β 抑制剂,对 β -catenin 的降解起到阻止作用,使得经典的 Wnt/ β -catenin 信号通路被增强。近年研究发现,经小分子 SB216763 处理后的 ACM 斑马鱼和小鼠模型明显改善其表型,延长生存时间,具有潜在的治疗价值,值得期待^[30-31]。此外,ACM 另一种治疗方向是通过肾素-血管紧张素-醛固酮系统使得心脏得到重塑。BRAVE 研究^[32]是一项正在进行的研究,它的研究目的是观察雷米普利在治疗和延缓 ARVC 的作用。如果研究是阳性结果,那未来患者的生存率将得到有效提高,成为 ACM 药物治疗的重要补充。

3.5 心脏移植

心脏移植是目前对于难治性心力衰竭或经 ICD 和导管消融治疗后仍存在致命性室性心律失常发作患者的最终解决办法^[27]。

4 结语

ACM 是一种临床少见的心肌病,也是导致 SCD 的原因之一。随着对 ACM 分子遗传和病理生理机制的进一步阐明,以及对其最新的分类和治疗进展的深入了解,在临床上必将有更多的 ACM 患者被明确诊断,后期应致力于 ACM 靶向治疗的探索,以改善患者的预后。

参考文献

- [1] Miles C, Finocchiaro G, Papadakis M, et al. Sudden death and left ventricular involvement in arrhythmogenic cardiomyopathy [J]. *Circulation*, 2019, 139 (15): 1786-1797.
- [2] Bennett RG, Haqqani HM, Berrueto A, et al. Arrhythmogenic cardiomyopathy in 2018-2019: ARVC/ALVC or both? [J]. *Heart Lung Circ*, 2019, 28 (1): 164-177.
- [3] Vives-Gilbert Y, Sanz-Sánchez J, Molina P, et al. Left ventricular myocardial dysfunction in arrhythmogenic cardiomyopathy with left ventricular involvement: a door to improving diagnosis [J]. *Int J Cardiol*, 2019, 274: 237-244.

- [4] Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia [J]. *Circulation*, 2010, 121 (13): 1533-1541.
- [5] Ackerman MJ, Priori SG, Willems S, et al. HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies [J]. *Heart Rhythm*, 2011, 8(8): 1308-1339.
- [6] Towbin JA, McKenna WJ, Abrams DJ, et al. 2019 HRS expert consensus statement on evaluation, risk stratification, and management of arrhythmogenic cardiomyopathy: executive summary [J]. *Heart Rhythm*, 2019, 16 (11): e373-e407.
- [7] Chen L, Song J, Chen X, et al. A novel genotype-based clinicopathology classification of arrhythmogenic cardiomyopathy provides novel insights into disease progression [J]. *Eur Heart J*, 2019, 40(21): 1690-1703.
- [8] Duru F, Hauer RNW. Multiple facets of arrhythmogenic cardiomyopathy: the Fuwai classification of a unique disease based on clinical features, histopathology, and genotype [J]. *Eur Heart J*, 2019, 40(21): 1704-1706.
- [9] Corrado D, Basso C, Judge DP. Arrhythmogenic cardiomyopathy [J]. *Circ Res*, 2017, 121(7): 784-802.
- [10] Ye JZ, Delmar M, Lundby A, et al. Reevaluation of genetic variants previously associated with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy integrating population-based cohorts and proteomics data [J]. *Clin Genet*, 2019, 96 (6): 506-514.
- [11] Calkins H, Corrado D, Marcus F. Risk stratification in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy [J]. *Circulation*, 2017, 136(21): 2068-2082.
- [12] Kam CY, Dubash AD, Magistrati E, et al. Desmoplakin maintains gap junctions by inhibiting Ras/MAPK and lysosomal degradation of connexin-43 [J]. *J Cell Biol*, 2018, 217(9): 3219-3235.
- [13] Sepehrkhoy S, Gho JMIH, van Es R, et al. Distinct fibrosis pattern in desmosomal and phospholamban mutation carriers in hereditary cardiomyopathies [J]. *Heart Rhythm*, 2017, 14(7): 1024-1032.
- [14] Bhonsale A, Groeneweg JA, James CA, et al. Impact of genotype on clinical course in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy-associated mutation carriers [J]. *Eur Heart J*, 2015, 36(14): 847-855.
- [15] Hermida A, Fressart V, Hidden-Lucet F, et al. High risk of heart failure associated with desmoglein-2 mutations compared to plakophilin-2 mutations in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia [J]. *Eur J Heart Fail*, 2019, 21(6): 792-800.
- [16] Wong JA, Duff HJ, Yuen T, et al. Phenotypic analysis of arrhythmogenic cardiomyopathy in the Hutterite population: role of electrocardiogram in identifying high-risk desmocollin-2 carriers [J]. *J Am Heart Assoc*, 2014, 3(6): e001407.
- [17] Austin KM, Trembley MA, Chandler SF, et al. Molecular mechanisms of arrhythmogenic cardiomyopathy [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2019, 16(9): 519-537.
- [18] Ohno S. The genetic background of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy [J]. *J Arrhythm*, 2016, 32(5): 398-403.
- [19] Kato K, Takahashi N, Fujii Y, et al. LMNA cardiomyopathy detected in Japanese arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy cohort [J]. *J Cardiol*, 2016, 68(4): 346-351.
- [20] 范思洋, 姚焰. 致心律失常性心肌病诊疗进展 [J]. *心电与循环*, 2019, 38(5): 376-379.
- [21] Brun F, Barnes CV, Sinagra G, et al. Titin and desmosomal genes in the natural history of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy [J]. *J Med Genet*, 2014, 51(10): 669-676.
- [22] Cortez AG, Ortiz NA, Arguellez EA, et al. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia due to de novo RyR2 mutation: recreational cycling as a trigger of lethal arrhythmias [J]. *Arch Med Sci*, 2020, 16(2): 466-470.
- [23] Wilde A, Amin AS. Clinical spectrum of SCN5A mutations: long QT syndrome, Brugada syndrome, and cardiomyopathy [J]. *JACC Clin Electrophysiol*, 2018, 4(5): 569-579.
- [24] 付灵华, 洪葵. 致心律失常性右室心肌病与运动 [J]. *临床心血管病杂志*, 2017, 33(1): 9-12.
- [25] Cerrone M, Montnach J, Lin X, et al. Plakophilin-2 is required for transcription of genes that control calcium cycling and cardiac rhythm [J]. *Nat Commun*, 2017, 8(1): 106.
- [26] Hodgkinson KA, Howes AJ, Boland P, et al. Long-term clinical outcome of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in individuals with a p. S358L mutation in TMEM43 following implantable cardioverter defibrillator therapy [J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2016, 9(3): 1941-3084.
- [27] Hamilton-Craig C, McGavigan A, Semsarian C, et al. The Cardiac Society of Australia and New Zealand position statement on the diagnosis and management of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (2019 update) [J]. *Heart Lung Circ*, 2020, 29(1): 40-48.
- [28] Liang E, Wu L, Fan S, et al. Bradyarrhythmias in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy [J]. *Am J Cardiol*, 2019, 123(10): 1690-1695.
- [29] Corrado D, Wichter T, Link MS, et al. Treatment of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia [J]. *Circulation*, 2015, 132(5): 441-453.
- [30] Chelko SP, Asimaki A, Andersen P, et al. Central role for GSK3 β in the pathogenesis of arrhythmogenic cardiomyopathy [J]. *JCI Insight*, 2016, 1(5): e85923.
- [31] Asimaki A, Kapoor S, Plovie E, et al. Identification of a new modulator of the intercalated disc in a zebrafish model of arrhythmogenic cardiomyopathy [J]. *Sci Transl Med*, 2014, 6(240): 240ra274.
- [32] Morel E, Manati AW, Nony P, et al. Blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia: a double-blind, multicenter, prospective, randomized, genotype-driven study (BRAVE study) [J]. *Clin Cardiol*, 2018, 41(3): 300-306.

收稿日期: 2020-05-25