

致心律失常性左室心肌病的研究进展

韩雅洁¹ 范小倩¹ 巩彩霞¹ 赵子龙¹ 乔成栋²

(1. 兰州大学第一临床医学院, 甘肃 兰州 730000; 2. 兰州大学第一医院老年病科, 甘肃 兰州 730000)

【摘要】 致心律失常性左室心肌病是以左室心肌逐渐被脂肪和纤维组织替代的罕见遗传性心肌病, 易发生危及生命的心律失常和心源性猝死。临床上主要依靠家族遗传病史、心电图、影像学 and 心内膜活检等作出诊断。有时起病隐匿, 部分患者以猝死为首发症状, 尸检后才作出诊断。治疗包括抗心律失常药物、治疗心力衰竭药物、射频导管消融、植入植入型心律转复除颤器以及心脏移植等。致心律失常性左室心肌病在病因、发病机制、诊断和治疗方面仍存在许多有待解决的问题, 引起全社会的广泛关注。

【关键词】 致心律失常性左室心肌病; 发病机制; 流行病学; 诊断; 治疗

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2021.04.013

Arrhythmogenic Left Ventricular Cardiomyopathy

HAN Yajie¹, FAN Xiaoqian¹, GONG Caixia¹, ZHAO Zilong¹, QIAO Chengdong²

(1. *The First Clinical Medical College of Lanzhou University, Lanzhou 730000, Gansu, China*; 2. *Department of Geriatrics, The First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, Gansu, China*)

【Abstract】 Arrhythmogenic left ventricular cardiomyopathy (ALVC) is a rare hereditary cardiomyopathy in which the left ventricular myocardium is gradually replaced by fat and fibrous tissue. It is prone to life-threatening arrhythmias and sudden cardiac death. Clinical diagnosis mainly depends on family genetic history, electrocardiogram, imaging, endocardial biopsy and so on. Sometimes the onset is insidious, some patients have sudden death as the first symptom and the diagnosis is made after autopsy. Treatment includes antiarrhythmic drugs, drugs for heart failure, radiofrequency catheter ablation, implantable cardioverter defibrillator, heart transplantation and so on. There are still many problems to be solved in the etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment of ALVC, which has aroused widespread concern of the whole society.

【Key words】 Arrhythmogenic left ventricular cardiomyopathy; Pathogenesis; Epidemiology; Diagnosis; Treatment

致心律失常性左室心肌病 (arrhythmogenic left ventricular cardiomyopathy, ALVC) 主要表现为左室心肌不同程度的被脂肪和纤维组织替代, 通常在心肌的外 1/3 和室间隔右侧以圆周带的形式出现^[1], 多伴有左室源性心律失常和心力衰竭。影像学检查通常表现为严重的左室功能障碍, 右室功能保留至轻度受损^[2]。ALVC 起病隐匿, 不易被早期诊断, 部分患者可无明显症状而以猝死为首发表现, 或是只有在尸检时才发现。虽然有少数研究详细说明了这种罕见的疾病, 但大多数都是病例报道^[3-4], 临床研究仍很薄弱, 且缺乏明确的诊断标准, 使其诊断具有挑战性, 常被误诊为其他疾病。ALVC 是一种非常罕见的非缺血性心肌病, 其发病机制、诊断特征及治疗预后目前尚未得到很好的研究。因此, 通过对 ALVC 的流行病学、发病机制、诊断特征及治疗等方面的研究, 提高对其临床认

识, 为今后制定诊断标准, 明确临床决策和规范临床管理提供新的依据。现就 ALVC 的研究进展予以综述。

1 流行病学

随着对疾病亚型的认识, 现提出更广泛的术语“致心律失常性心肌病 (arrhythmogenic cardiomyopathy, ACM)”, 包括 3 种亚型: 致心律失常性右室心肌病, 致心律失常性双心室性心肌病和 ALVC^[5]。ACM 的人群发病率为 1:5 000~1:2 500^[6], 在 75% 的晚期 ACM 患者中, 左右心室可同时受累, 但孤立的左室受累极其少见^[4]。在一项研究中, 接受心脏磁共振检查的 35 845 例患者中有 53 例患者被诊断为 ALVC, 占 0.15%^[2]。在一项对 200 例 ACM 患者的研究中, 5% 的患者有孤立性左室受累^[7]。ALVC 存在广泛的年龄范围 (从青春到 80 岁以上)^[1], 但由于 ALVC 的临床表现存在广泛的变异性, 临床上对 ALVC 的认识尚不足, 且缺乏明确的诊

断标准,常被误诊为其他疾病,导致其发病率可能被低估。

2 发病机制

2.1 ALVC 与桥粒基因突变

引起 ACM 突变的大多数基因(约 80%)是在桥粒蛋白中^[8],已知多个桥粒基因与 ALVC 密切相关^[1]。心肌组织的结构和功能完整性依靠桥粒的支持作用,桥粒在相邻心肌细胞之间形成细胞间连接,对于心肌组织的正常机械和电功能至关重要。桥粒基因突变诱发 ALVC 的机制可能包括以下几点:(1)正常的桥粒把中间纤维固定在邻近细胞的细胞质膜上,使组织具有强度^[9]。桥粒基因突变会影响组织承受机械应力的能力,导致心肌细胞分离和坏死,进而被纤维和/或脂肪细胞所取代^[10]。特别是机械应力大的部位容易受损^[11],这可解释为什么 ACM 易累及心室壁机械应力薄弱区,如右室“发育不良三角区”和左室后外侧壁。(2)桥粒结构对于心肌闰盘的结构完整性和生理功能具有非常重要的作用。桥粒突变会改变桥粒的三维结构、长度和闰盘总量^[8]。这可能触发闰盘重构,改变机械稳定性和细胞之间的电耦合,改变核信号和转录活性,特别是通过 Wnt/ β -catenin 通路,导致脂肪和纤维基因的表达增加,促进纤维脂肪替代的发生^[12]。(3)桥粒功能障碍可能会导致机械细胞间黏附的丧失,并导致其他闰盘蛋白,即缝隙连接蛋白 43 和钠通道的下调和/或分布改变^[13]。这些改变导致快速性室性心律失常的发生,促进疾病的进展。因此,桥粒蛋白基因突变在 ALVC 疾病表达中起着至关重要的作用。

2.2 ALVC 与其他机制

最近的研究表明,ALVC 表型可能是慢性心肌炎的结果。非感染性心肌炎症似乎是心律失常性心肌病自然史的一部分^[14]。许多既往诊断心肌炎的患者最终被诊断为 ALVC^[1]。研究者认为桥粒基因突变引起的细胞间黏附和中间丝功能受损可导致非特异性炎症反应,此后坏死和炎症被纤维或纤维脂肪组织修复^[10]。ALVC 患者的心内膜活检证实了这些个体心肌中有淋巴细胞和浆细胞浸润,也证实了这种观点^[15]。

ALVC 的进展被认为也与运动引起的反复机械应力有关,由于心肌细胞-细胞间的黏附缺陷,反复机械应力可能会加速心肌细胞的死亡^[16]。因此,诸如运动过度之类的疾病调节剂可能在基因突变患者的表型表达中起关键作用,可能是致命性心律失常的关键触发因素^[6]。此外,ALVC 的发病还可能与心肌先天性发育不良^[17]和病毒感染^[18]等相关,具体机制还有待进

一步探究。

3 诊断

ALVC 发病隐匿,且无特异的临床症状,多数患者以晕厥和猝死为首发表现,有些患者在尸检中才被确诊。Sen-Chowdhry 等^[1]在 2008 年首次确定 ALVC 的临床诊断特征,诊断标准一直沿用至今,但缺乏明确的定义,敏感性较低,临床上 ALVC 患者常被误诊为其他疾病。在一项研究中,50% 确诊为 ALVC 的患者以前被误诊为病毒性心肌炎、扩张型心肌病、肥厚型心肌病或特发性室性心动过速(室速)等其他疾病^[1]。因此,明确 ALVC 的诊断标准迫在眉睫。

ALVC 患者在诊断过程中首先应了解至少三代人的详细家族史,重点关注不明原因的晕厥和猝死史,不仅要关注先证者心肌病的存在,而且要关注其他心肌病类型、心律失常类型、传导系统疾病、骨骼肌病和皮肤特征(如毛发和掌跖角化病)。应对所有家庭成员进行仔细的体格检查和心电图、超声心动图、24 小时动态心电图监测,必要时行基因检测及 CMR,以明确是否需植入植入型心律转复除颤器(implantable cardioverter defibrillator, ICD)预防心源性猝死及致命性心律失常的发生^[19]。

目前,ALVC 患者的基因检测多用于先证者的家庭成员早期识别或排除疾病,鉴别有疾病风险的亲属,并进行遗传咨询。然而在 50% 的 ACM 患者中,检测结果为阴性^[20],但这并不能排除未知基因突变或筛选技术不完整的可能性。与 ACM 的其他亚型一样,ALVC 在大多数情况下以常染色体显性遗传。已知 PKP2、DSP、JUP、DSG2 和 DSC2 等桥粒基因的致病性突变与 ALVC 有关^[1]。此外,FLNC 基因被描述与 ALVC 相关^[21];有专家报道了 TMEM43 基因突变与 ALVC 相关的病例^[4,22];在一个 ALVC 家族中证实了 DES 突变的致病性^[17];在一个瑞士家族的 ALVC 患者中发现 ACTN2 突变^[3];在加拿大人群中发现了 LUMA 突变,与 ALVC 具有较高相关性^[19];2019 年美国心律协会(HRS)关于 ACM 评估、危险分层及管理专家共识中指出,与 ALVC 可能相关的基因突变可能还包括: BAG3、KCNH2、KCNQ1、LDB3、NKX2-5、RBM20、SCN5A、TRPM4、desmin、 α -actinin 以及线粒体突变等,具体机制还有待更深入的研究^[23]。由于高成本和低诊断率,遗传筛查在临床实践中并未常规应用。但随着遗传学方面的进步,如新的高通量基因测序工具,全球整合的大型数据库的应用及新的生物信息学工具的开发,可能会提高基因检测的诊断率,从而更好地理解疾病的发病机制。

心电图作为一种简单且廉价的方法成为一种基本

的诊断方式。根据现有的 ALVC 诊断标准^[1],其最具特征性的心电图特点包括:(1) V_5 , $V_6 \pm V_4$, I, aVL 中无法解释的 T 波倒置;(2)心电图或动态心电图监测记录的左室起源的右束支传导阻滞形态的持续性、非持续性室速或运动试验中频发的室性期前收缩(右束支传导阻滞形态)。除此之外,肢体导线中的低 QRS 波群电压(<0.5 mV)似乎可预测左室受累^[24]。de Lazzari 等^[25]证实,额平面的低波群 QRS 波群压比下侧导联的 T 波倒置更能准确地预测左室受累。对于怀疑有 ALVC 的所有患者,应进行 24 小时动态心电图监测,超过 1 000 个室性期前收缩和/或非持续性室速应被重视^[19]。

超声心动图也是常用的无创性和筛查疑似患者的检查。ALVC 在超声心动图中最具特征性的表现为:不同程度的左室扩张、室壁运动障碍、收缩功能障碍以及左室动脉瘤^[1]。然而,在 ALVC 早期,在无明显的收缩功能障碍或左室扩张的情况下,其敏感性和特异性不高且易受其他疾病(肥胖和肺气肿)的影响,对于 ALVC 患者的诊断意义欠佳^[26]。

电子束 CT 及多层 CT 可发现心脏结构和血流动力学的异常,但由于辐射负荷高,而且对植入 ICD 的患者具有一定的局限性,所以不作为最佳的影像学检查^[11]。但心脏 CT 在排除了冠状动脉疾病的同时,也可正确识别出心外膜下脂肪浸润,说明了心脏 CT 在冠状动脉评估之外,有诊断 ALVC 的潜在价值^[27]。

CMR 检查是近年心脏疾病诊断领域的一项新技术,具有较高的分辨率,是目前理想的发现心肌脂肪浸润的无创性检查方法。CMR 是诊断 ALVC 的关键工具,约 83.8% 的 ALVC 患者存在心外膜下脂肪浸润。ALVC 的典型 CMR 特征包括左室脂肪或纤维脂肪浸润伴左室收缩功能障碍^[1]。Feliu 等^[5]描述了 ALVC 新的 CMR 特征,心外膜下左室壁脂肪浸润在 CMR 图像上表现为局灶性不规则的心外膜轮廓,形似被咬的奶酪,故被称为“鼠咬征”,具有高度特异性。

磁共振心肌延迟强化利用了钆对比剂能在病变心肌细胞内缓慢聚集和排空延迟的特点,可准确识别心肌纤维脂肪替代区域。左室心肌心外膜下/心肌中层广泛延迟钆强化是 ALVC 的诊断要点之一^[1]。心肌延迟强化在 ACM 心肌纤维化中的诊断准确性非常高(特异性和阳性预测值接近 100%)^[28]。

组织活检被认为是确诊 ALVC 的金标准,可见心肌被脂肪组织或纤维脂肪组织所替代^[1]。研究发现活检心肌细胞中有淋巴细胞和浆细胞浸润,支持非感染性心肌炎症可能是 ACM 自然史的一部分^[15]。心内膜活检虽然可确诊 ALVC,但由于样本位置和数量的

限制,其假阴性较高,且危险性较大,多不作为常规检查。

4 治疗

4.1 一般原则

ACM 的治疗方法已被推荐可直接适用于 ALVC,但缺乏明确的治疗方法。其治疗目标包括:(1)通过减少潜在症状性心律失常事件,改善生活质量;(2)预防引起右室、左室或双心室心力衰竭的疾病进展;(3)减少心律失常和心力衰竭相关的死亡;(4)家庭高危人群的识别与高危人群心血管事件的预防^[29]。

4.2 治疗方案

4.2.1 改变生活方式

临床上 ACM 更多见于运动员和年轻人。在意大利,ACM 是年轻运动员死亡的主要原因^[8]。研究表明,ALVC 患者剧烈运动会增加心源性猝死和疾病进展的风险显著增加,在运动前执行筛查程序可使死亡率明显下降^[30]。指南建议,应鼓励患者避免参加竞争性和频繁的高强度耐力训练,降低发生室性心律失常的风险并减缓结构性疾病的进展,但较低强度的运动可能是推荐的^[23]。

4.2.2 药物治疗

4.2.2.1 抗心律失常药物 合并结构性心肌病发生的室速是心律失常治疗领域的挑战,目前常用的抗心律失常药物包括 β 受体阻滞剂、胺碘酮、索他洛尔和氟卡胺等,以期减少室速发作,缓解症状,改善心功能,控制心律失常,必要时可联用。但抗心律失常药物的疗效并不乐观,87% 的患者平均 2~4 种抗心律失常药物治疗无效,其中 47% 的患者胺碘酮无效^[31]。现缺乏对 ALVC 抗心律失常药物治疗的系统评价,其有效率还需更大规模的临床研究来证实。

4.2.2.2 心力衰竭治疗 如果出现右心衰竭或左心衰竭,指南推荐使用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等药物纠正心力衰竭,必要时可用血管扩张剂(羟基噻嗪和硝酸异山梨酯)降低心脏前负荷^[23]。对于充血性心力衰竭症状的治疗包括使用袢利尿剂和容量控制,推荐低钠饮食^[18];对于洋地黄的使用,能否获益还存在争议^[23]。

4.3 手术治疗

4.3.1 射频导管消融

射频导管消融和抗心律失常药物是目前结构性心肌病室速治疗的基石。最初,主要使用单纯心内膜射频导管消融治疗室速,但在其随访中 3 年复发率为 91%,被认为是 ACM 中室速的姑息性治疗^[32]。随着对疾病发病机制及心外膜消融的认识,对非缺血性心

肌病患者,目前多采用内外膜联合消融,其室速复发及再住院率均优于单纯内膜组,还可提高长期存活率^[33]。meta 分析显示,无论是缺血性心肌病还是非缺血性心肌病室速,在室速复发率及全因死亡率方面,内外膜联合消融均低于单纯心内膜组^[34]。现内外膜联合消融在 ALVC 治疗方面越来越受到青睐。

4.3.2 ICD

ALVC 患者易发生危及生命的心律失常和心源性猝死。ICD 是预防猝死最有效的措施,可提高患者的生存率,适用于一些具有猝死危险因素的高危患者,能有效预防致死性心律失常,降低死亡率,改善长期预后。以恶性室性心律失常为主要表现的结构性心肌病,可能不能通过射频导管消融术完全消除致心律失常的发生,因此植入 ICD 作为 ALVC 患者心源性猝死的二级预防^[35]。对于 ALVC 患者是否植入 ICD,应当由患者和医生在综合评估获益与风险后共同决定。但目前仍缺乏足够的证据证实 ALVC 患者 ICD 植入能否改善疾病预后、预防猝死或降低死亡率,这还需大规模临床试验证实,严格掌握适应证仍是目前临床面临的问题。

4.3.3 心脏移植

心脏移植是治疗终末期心脏病的一种有效方法,当患者进入终末期心力衰竭以及出现难治性致命性室性心律失常时,可考虑行心脏移植治疗^[11],但由于供体的缺乏使其开展受到限制。而替代疗法(机械辅助装置、再生医学及异种心脏移植等)^[36]也因出血、血栓、感染和生活质量等问题限制了临床的应用^[37]。心脏移植还有待未来继续深入研究,从而开启终末期心脏病治疗的新时代。

5 结语

在过去的几十年中,ALVC 在临床和致病性研究方面均取得了巨大的进步。但由于 ALVC 遗传异质性强,为避免误诊及更好地诊断治疗,应更深入地了解潜在的基因型表型相关性,将最新的先进无创成像技术和基因型特异性生物标志物,完善并整合到诊断标准中,为今后总结出既包括临床病理学又涵盖遗传学的新的明确诊断标准提供支持,从而为临床 ALVC 的早期诊断奠定基础,也为更系统深入地揭示 ALVC 致病的分子机制,实现对高危人群的早期干预和防止猝死提供理论指导。

参考文献

[1] Sen-Chowdhry S, Syrris P, Prasad SK, et al. Left-dominant arrhythmogenic cardiomyopathy: an under-recognized clinical entity [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 52(25): 2175-2187.
[2] He J, Xu J, Li G, et al. Arrhythmogenic left ventricular cardiomyopathy: a

clinical and CMR study [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 533.
[3] Good JM, Fellmann F, Bhuiyan ZA, et al. ACTN2 variant associated with a cardiac phenotype suggestive of left-dominant arrhythmogenic cardiomyopathy [J]. *Heart Rhythm Case Rep*, 2019, 6(1): 15-19.
[4] Chakraborty P, Isser HS, Arava S, et al. Incessant left ventricular tachycardia of unusual etiology [J]. *Indian Pacing Electrophysiol J*, 2016, 16(3): 104-106.
[5] Feliu E, Moscicki R, Carrillo L, et al. Importance of cardiac magnetic resonance findings in the diagnosis of left dominant arrhythmogenic cardiomyopathy [J]. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, 2020; S1885-5857(19)30424-4.
[6] Akdis D, Bruckhorst C, Duru F, et al. Arrhythmogenic cardiomyopathy: electrical and structural phenotypes [J]. *Arrhythm Electrophysiol Rev*, 2016, 5(2): 90-101.
[7] Sen-Chowdhry S, Syrris P, Ward D, et al. Clinical and genetic characterization of families with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy provides novel insights into patterns of disease expression [J]. *Circulation*, 2007, 115(13): 1710-1720.
[8] 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.
[9] Tong LJ, Flach EJ, Sheppard MN, et al. Fatal arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in 2 related subadult chimpanzees (*Pan troglodytes*) [J]. *Vet Pathol*, 2014, 51(4): 858-867.
[10] Sen-Chowdhry S, Morgan RD, Chambers JC, et al. Arrhythmogenic cardiomyopathy: etiology, diagnosis, and treatment [J]. *Annu Rev Med*, 2010, 61: 233-253.
[11] 刘璇,惠汝太.致心律失常性右室心肌病的研究进展[J]. *中国分子心脏病学杂志*, 2010, 11(3): 180-183.
[12] Corrado D, Link MS, Calkins H. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy [J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(1): 61-72.
[13] 王立群. 2019 HRS 关于致心律失常性心脏病评估、危险分层及管理专家共识 [J]. *临床心电学杂志*, 2019, 28(4): 241-269.
[14] Sen-Chowdhry S, Syrris P, McKenna WJ. Role of genetic analysis in the management of patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 50(19): 1813-1821.
[15] Bauce B, Basso C, Rampazzo A, et al. Clinical profile of four families with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy caused by dominant desmoplakin mutations [J]. *Eur Heart J*, 2005, 26(16): 1666-1675.
[16] Corrado D, Wichter T, Link MS, et al. Treatment of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: an international task force consensus statement [J]. *Circulation*, 2015, 132(5): 441-453.
[17] Bermúdez-Jiménez FJ, Carriel V, Brodehl A, et al. Novel desmin mutation p. Glu401Asp impairs filament formation, disrupts cell membrane integrity, and causes severe arrhythmogenic left ventricular cardiomyopathy/dysplasia [J]. *Circulation*, 2018, 137(15): 1595-1610.
[18] di Bella G, Carerj S, Coglitore S. Left dominant arrhythmogenic cardiomyopathy a new clinical entity without a typical substrate of myocardial damage [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 53(17): 1570-1571.
[19] Zegkos T, Panagiotidis T, Parcharidou D, et al. Emerging concepts in arrhythmogenic dilated cardiomyopathy [J]. *Heart Fail Rev*, 2020, Feb 13. DOI: 10.1007/s10741-020-09933-z.
[20] Schulze-Bahr E, Klaassen S, Abdul-Khalik H, et al. Molecular diagnosis for cardiovascular diseases [J]. *Dtsch Med Wochenschr*, 2015, 140(20): 1538.
[21] Augusto JB, Eiros R, Nakou E, et al. Dilated cardiomyopathy and arrhythmogenic left ventricular cardiomyopathy: a comprehensive genotype-imaging phenotype study [J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2020, 21(3): 326-336.
[22] Hodgkinson KA, Connors SP, Merner N, et al. The natural history of a genetic subtype of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy caused by a p. S358L mutation in TMEM43 [J]. *Clin Genet*, 2013, 83(4): 321-331.

- 收稿日期:2020-09-16

欢迎投稿 · 欢迎订阅