

# 无结构性心脏病室性心律失常的新分类

李景东<sup>1</sup> 张敏<sup>1</sup> 张家明<sup>1</sup>

**[摘要]** 无结构性心脏病室性心律失常(VA)是指在心脏结构正常且无短暂或可逆的致心律失常因素的情况下发生的VA。新近将无结构性心脏病的VA分为无生命威胁的VA和有生命威胁的VA两大类。本文将在阐述其机制的基础上对分类进行讨论。

**[关键词]** 心律失常;心脏病;分类

**[中图分类号]** R541.7 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1001-1439(2013)03-0161-04

## New classification of ventricular arrhythmias in the absence of structural heart disease

LI Jingdong ZHANG Min ZHANG Jiaming

(Department of Cardiology, Institute of Cardiovascular Disease, Union Hospital, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, 430022, China)

Corresponding author: LI Jingdong, E-mail: jingdong-li@mail.hust.edu.cn

**Summary** Ventricular arrhythmias (VA) in patients with structurally normal hearts refers to VA that occurs in the absence of significant structural heart disease or transient or reversible arrhythmogenic factors. Recently, VA in patients with structurally normal hearts has been classified into two categories including non-life-threatening monomorphic and life-threatening polymorphic rhythms. This commentary will summarize the current understanding of this constellation of conditions on the basis of electrophysiological mechanisms.

**Key words** ventricular arrhythmias; heart disease; classification

无结构性心脏病室性心律失常(ventricular arrhythmias, VA)是指在心脏结构正常且无短暂或可逆的致心律失常因素,如电解质紊乱和心肌缺血等情况下发生的VA,可能存在分子和组织水平的异常<sup>[1-4]</sup>。而特发性VA指既无结构性心脏病,也无任何原因的VA,故不包括各种遗传性VA;但特发性也是相对而言的,未来可能找到病因<sup>[3]</sup>。新近将无结构性心脏病的VA分为无生命威胁的VA和有生命威胁的VA两大类<sup>[1]</sup>。本文将在阐述其机制的基础上对分类进行讨论。

### 1 无生命威胁的VA

无生命威胁VA的典型者呈单形型,分流出道VA、特发性左室室性心动过速(VT)和其他类型3类,其治疗取决于症状的严重性和潜在的致心动过速性心肌病的可能性。一般认为每24h的室性期前收缩大于1万次有致心动过速性心肌病的潜在危险,应考虑治疗<sup>[1-3]</sup>。

#### 1.1 流出道VA

流出道VA有80%起源于右室流出道(RVOT),10%起源于左室流出道(LVOT),其余

起源于主动脉窦、室间隔基底部上部近希氏束处、肺动脉和流出道心外膜等<sup>[1-3]</sup>。主要表现为特发性VT,其发病机制为触发激动,即运动诱发 $\rightarrow$ 儿茶酚胺 $\uparrow \rightarrow \beta_1$ 受体兴奋性 $\uparrow \rightarrow$ 环磷酸腺苷(cAMP) $\uparrow \rightarrow$ 蛋白激酶A(PKA) $\uparrow \rightarrow I_{Ca,L}$  $\uparrow \rightarrow$ 肌浆网释放 $Ca^{2+}$  $\uparrow \rightarrow$ 钠钙交换电流 $\uparrow \rightarrow$ 瞬间内向电流 $I_{Ti}$  $\uparrow \rightarrow$ 晚期后除极 $\uparrow \rightarrow$ 触发VA<sup>[1-4]</sup>。因流出道VA可被腺苷终止,即腺苷作用于AD1受体 $\rightarrow Gi$  $\uparrow \rightarrow AC$  $\downarrow \rightarrow cAMP$  $\downarrow \rightarrow$ 终止VA,故又被称为腺苷敏感性或cAMP介导性VA<sup>[1-4]</sup>。由于流出道VA也可对维拉帕米和儿茶酚胺敏感,即维拉帕米可抑制 $I_{Ca,L}$  $\rightarrow$ 终止VA,而儿茶酚胺可兴奋 $\beta_1$ 受体 $\rightarrow$ 触发VA,故应注意流出道VA在名称上易与后述的维拉帕米敏感性VT和儿茶酚胺敏感性VT相混淆。RVOT是由心肌组织构成的圆形漏斗, LVOT则由心肌组织和纤维组织构成<sup>[2]</sup>。由于LVOT的无冠窦和左冠窦后部之间的连接部为纤维组织,因而无起源于无冠窦的VA;右冠窦的大部以及左冠窦的一部分覆盖在肌部的LVOT之上,并与房室结和希氏束靠近,因而起源于这些部位的VA会显示希氏束附近区域的提前激动。而起源于心肌延续到主动脉瓣膜基底部的VA,会出现缓慢传导和碎裂电位<sup>[1-4]</sup>。体表心电图有助于流出道VA的起源定

<sup>1</sup>华中科技大学附属协和医院心内科 心血管病研究所(武汉,430022)

通信作者:李景东, E-mail: jingdong-li@mail.hust.edu.cn

位, RVOT VA 表现为左束支阻滞型, aVR 呈 QS 型, II、III 和 aVF 呈 R 型; LVOT VA 表现为右束支阻滞型<sup>[1-4]</sup>。

流出道 VA 多发生于 20~40 岁, 女性稍多于男性, 可能与月经周期有关。患者可无症状或有心悸、胸痛、呼吸困难, 甚至晕厥, 常出现在劳累或情绪紧张时<sup>[1-4]</sup>。发作频繁者, 可能出现左心室功能障碍或多形性 VT。对持续性 VT 可行颈动脉窦按摩、瓦氏动作、静脉注射腺苷或维拉帕米<sup>[1-4]</sup>。对无症状或症状轻微者给予安慰剂而不予药物治疗。可长期口服  $\beta_1$  受体阻滞剂或钙通道阻滞剂, 或用 I 类或 III 类抗心律失常药物。如果药物治疗无效或不能耐受, 可行射频消融, 效果较理想。须注意心外膜或主动脉窦的 VA 消融效果好, 但由于其靠近冠状动脉, 难度高, 风险大<sup>[1]</sup>。

### 1.2 特发性左室 VT

特发性左室 VT 主要含上述的 LVOT VT 和维拉帕米敏感性分支型 VT 两种类型, 两者均对维拉帕米敏感, 即两者的发生均与钙有关, 但前者属触发激动, 有赖于 cAMP 刺激和钙通道电导增加所致的钙超载; 而后者由折返所致, 主要取决于已部分除极化的浦肯野组织所出现的缓慢内向钙电流<sup>[3]</sup>。另外, 后者对腺苷和瓦氏动作不敏感<sup>[1-3]</sup>。后者的折返多与左束支分支有关, 隐匿性拖带为其特征之一, 其折返环的组成为: 顺向传导支为间隔内左侧异常浦肯野组织, 呈缓慢递减传导, 形成舒张期电位(DPs); 逆向传导支为左后分支的浦肯野组织, 形成浦肯野电位(PPs)<sup>[1]</sup>。心电图呈右束支阻滞型, 包括 3 种情况: ①左后分支 VT, 心电轴左偏; ②左前分支 VT, 心电轴右偏; ③高位间隔束支 VT 伴相对窄 QRS 波和正常心电轴<sup>[1-3]</sup>。静息 ECG 可无特殊, VT 发作停止后可出现下侧壁导联 T 波变化。

临床上以左后分支 VT 最常见, 可经心房或心室期外刺激诱发, 多发生于 15~40 岁, 60%~80% 见于男性, 可致可逆性心动过速性心肌病<sup>[1,3-4]</sup>。治疗可选维拉帕米或  $\beta_1$  受体阻滞剂、I 类和 III 类抗心律失常药。射频消融极为有效, 可根据 VT 发作时的 PPs 在 QRS 波前 30~40 ms 处、最早 DPs 或窦性心律时电解剖标测 PPs 和最早 DPs 消融<sup>[1-4]</sup>。

### 1.3 其他类型 VA

指极少部分异位起源的 VA, 主要见于 4 种情况: ①起源于二尖瓣环的 VA 表现为 QRS 波起始部模糊类似  $\delta$  波<sup>[1,5]</sup>。②起源于三尖瓣环的 VA 主要源于其间隔侧, 占 75% 左右, 其余源于其游离壁侧和瓣环<sup>[1,7]</sup>; 源于游离壁侧者  $V_1 \sim V_3$  的 QRS 间期和 Q 波高度均大于源于间隔侧者, R 波在胸前导联的移行更靠后, 但  $V_1$  导联 Q 波多见于源于间隔侧者<sup>[6]</sup>。③起源于心外膜血管周围的 VA 也会出

现假性  $\delta$  波, 对儿茶酚胺和腺苷敏感; 胸前导联最大偏转指数(MDI, 即任一胸导联 QRS 波起点到顿挫点最大间距/QRS 间期)  $\geq 0.55$ , 对诊断有较高的特异性和敏感性<sup>[7]</sup>。④起源于后乳头肌的 VA 呈右束支阻滞型, QRS 综合向量向上偏移<sup>[8]</sup>; 起源于前乳头肌的 VA 也呈右束支阻滞型, QRS 综合向量向右下偏移<sup>[9]</sup>; 两者程控刺激均不能诱发<sup>[8-9]</sup>。

## 2 有生命威胁的 VA

有生命威胁 VA 的典型者呈多形型, 分遗传性综合征和特发性心室颤动(IVF)两类。

### 2.1 遗传性综合征

遗传性综合征包含各种长 QT 综合征(LQTs)、短 QT 综合征(SQTs)、Brugada 综合征、锚蛋白 B 综合征以及儿茶酚胺敏感性多形性 VT (PMVT)<sup>[1-4,10]</sup>。

#### 2.1.1 LQTs

LQTs 的诊断标准为: 男性 QTc > 440 ms、女性 QTc > 460 ms<sup>[1-4,10]</sup>。最长的 QT 间期多出现在胸前导联, 通常在 II 和  $V_5$  导联测量。其电生理机制为外向钾电流的减弱或内向钠电流的增强, 使心脏动作电位复极延长而诱发早期后除极和尖端扭转型 VT。目前已发现 12 个不同的基因与 LQTs 的发病有关, LQT1、2 和 3 占 LQTs 的 90% 以上<sup>[1-4,10-11]</sup>。以下各型 LQTs 括号中为突变基因/编码蛋白/受累离子通道: LQT1 (KCNQ1/ $K_{V7.1}/I_{Ks}-\alpha$ ), LQT2 (KCHN2/ $K_{V11.1}/I_{Kr}-\alpha$ ), LQT3 (SCN5A/ $Na_v1.5/I_{Na}-\alpha$ ), LQT4 (Ank-2/锚蛋白 B/锚蛋白 B- $I_{Na}$ ), LQT5 (KCNE1/mink/ $I_{Ks}-\beta$ ), LQT6 (KCNE2/MiRP1/ $I_{Kr}-\beta$ ), LQT7 (KCNJ2/ $Kir2.1/I_{K1}-\alpha$ ), LQT8 (CACAN1C/ $Ca_v1.2/I_{Ca,L}-\alpha$ ), LQT9 (CAV3/小凹蛋白-3/ $I_{Na}$ ), LQT10 (SCN4B/ $\beta4/I_{Na}-\beta$ ), LQT11 (AKAP9/Yotiao/ $I_{Ks}$ ), LQT12 (SNTA1/互生蛋白/ $I_{Na}$ )。但目前仍有 25% 的 LQTs 患者无确定的基因突变<sup>[1-4,11]</sup>。LQTs 出现症状的平均年龄是 12 岁, 可表现为晕厥或心脏骤停。QT 间期超过 500 ms 者心脏事件风险高, LQT2 和 LQT3 发生心源性猝死(SCD)的风险较 LQT1 高<sup>[1-4,11]</sup>。LQT1 表现为 T 波基底变宽, 常在体力活动突发临床事件; LQT2 则为多个导联 T 波有顿挫、切迹, 突然的听觉刺激(如闹铃)和烦躁均可诱发。LQT3 的 ST 段延长, 临床事件大多发生在休息或睡眠时<sup>[1-4,10]</sup>。对 LQTs 的诊断有赖于基因检测<sup>[11]</sup>。LQTs 的治疗为: 避免诱因和避免使用延长 QT 间期的药物<sup>[1-4,10]</sup>。 $\beta_1$ -受体阻滞剂适用于晕厥和无症状患者,  $\beta_1$ -受体阻滞剂对 LQT1 患者最为有效, 对其他类型的 LQTs 效果相对较差, 对 LQT3 可能无效; 对有症状的患者未进行基因分型前, 都应给予  $\beta_1$ -受体阻滞剂<sup>[1-4]</sup>; 美西律、氟卡尼和雷诺嗪对一些 LQT3 患者有效<sup>[1-4,10]</sup>。植入 ICD 可用于二级预防, 通过导管消融室性期前

收缩的发生部位,可成功预防 VT 和 VF 的发生<sup>[1-4,10]</sup>。

**2.1.2 SQTs** 5种 SQTs 的突变基因/编码蛋白/受累离子通道为:SQT1(KCNH2/K<sub>v</sub>11.1/I<sub>Kr</sub>- $\alpha$ ), SQT2(KCNQ1/K<sub>v</sub>7.1/I<sub>Ks</sub>- $\alpha$ ), SQT3(KCNJ2/Kir2.1/I<sub>Ks</sub>- $\alpha$ ), SQT4(CACNA1C/Ca<sub>v</sub>1.2/I<sub>Ca,L</sub>- $\alpha$ )和 SQT5(CACNB2b/Ca<sub>v</sub> $\beta$ <sub>2b</sub>/I<sub>Ca,L</sub>- $\beta$ )<sup>[12]</sup>。虽然 SQT1 与 LQT2、SQT2 与 LQT1、SQT3 与 LQT7 的突变基因名称相同,但基因突变位点不同,相反的结果是受累钾通道功能增强使复极加速,动作电位和 QT 间期缩短;SQT4(基因类同于 LQT8)和 SQT5 则因钙通道功能受损使 I<sub>Ca,L</sub>降低,动作电位和 QT 间期缩短。QT 间期缩短时,心内膜和心中层肌细胞的复极较心外膜肌细胞快,易引起心肌复极离散度增加而导致折返,诱发心律失常。该综合征诊断标准为:QT 间期 < 300 ~ 320 ms,或采用 QT 间期、J 点到 T 波峰间距 < 120 ms、病史和基因鉴定评分;有一个误区是有人使用 QTc 作为诊断标准,但在 SQTs,QT 间期不受心率的影响<sup>[12]</sup>。SQTs 可发生心房颤动(房颤)、VT 和 SCD。对该病临床治疗经验非常有限,奎尼丁可能有效,一旦确诊 SQTs,建议植入 ICD 作为一级和二级预防<sup>[3,12]</sup>。

**2.1.3 锚蛋白 B 综合征** 心肌锚蛋白 B 可与多种膜蛋白结合,包括 Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup> 交换器(NCX)、Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATP 酶、IP<sub>3</sub> 受体和 I<sub>KATP</sub> 离子通道 Kir6.2。LQT4 即是 ANK2 外显子 4 274 的无意突变而致 C 末端的 E1425G 突变,使 Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATP 酶功能受损,导致细胞内 Na<sup>+</sup> 和 Ca<sup>2+</sup> 增加,由于 NCX 也有功能受损,不能有效地排出胞内 Ca<sup>2+</sup>,出现钙超载。患者表现为 QT 间期延长、窦性心动过缓、房颤、室性期前收缩和 VT 等多种心律失常<sup>[13]</sup>。鉴于锚蛋白 B 基因 ANK2 的其他突变可致多种心律失常但可无 QT 间期延长,故统称为锚蛋白 B 综合征<sup>[13]</sup>。

**2.1.4 Brugada 综合征** 目前发现有 12 种不同的基因与 Brugada 综合征相关,即 BrS1-12,大多数是由 SCN5A 基因突变致心脏钠通道(Na<sub>v</sub>1.5)功能的缺失,导致内向钠电流(I<sub>Na</sub>)减少和 I<sub>to</sub>增加<sup>[3,14]</sup>。因心外膜的 I<sub>to</sub>电流分布显著多于心内膜,致其电位差明显增加,从而产生 J 波和 ST 段的抬高;同时,增加的电位差使跨室壁的复极离散度增大,形成 2 相折返,易诱发 VT 和 VF。典型的 Brugada 综合征患者中,阳性基因型也只有 13%<sup>[1-4,11,14]</sup>。Brugada 综合征多发生在 30~50 岁的男性,男女比例为 8:1,常有晕厥或 SCD 家族史,临床事件多发生在夜间,发作前无先兆症状。心电图的改变具有隐匿性、间歇性和多变性,定位在 V<sub>1</sub>~V<sub>3</sub> 导联;分为 3 型, I 型 ST 段穹窿型抬高  $\geq 2$  mm, T 波倒置,伴有

束支传导阻滞; II 型 ST 段马鞍型抬高  $\geq 2$  mm 或下斜型抬高  $\geq 1$  mm,紧随正向或双向 T 波; III 型的 ST 段马鞍型或穹窿型抬高 < 1 mm,紧随正向 T 波。碎裂的 QRS 提示预后不良<sup>[1-4,11]</sup>。治疗上奎尼丁可能有效,ICD 适于 ECG 有典型 Brugada 波、晕厥、心脏骤停的幸存者。低剂量奎尼丁可用于已经植入 ICD 的 Brugada 综合征患者。异丙肾上腺素可抑制 I<sub>to</sub>,从而逆转 Brugada 样 ECG 改变,可预防和治疗 VT 风暴,导管消融可防止少数患者发生 VT 和 VF<sup>[1-4,11]</sup>。

**2.1.5 儿茶酚胺敏感性 PMVT** 儿茶酚胺敏感性 PMVT 主要因心肌兰尼丁受体(RyR2)或肌集钙蛋白 2(Calsequestrin 2, CASQ2)基因突变所致<sup>[1-4,11]</sup>。RyR2 通道分布于肌浆网,当机体内儿茶酚胺水平升高时,突变的 RyR2 通道会过度开放,肌浆网内钙离子大量外漏,导致钙超载和延迟后除极。肌集钙蛋白是一种钙连接蛋白,位于终末池,能和大量的钙结合,突变的肌集钙蛋白与钙离子结合障碍,从而在儿茶酚胺水平升高时引起游离钙从肌浆网中渗漏,导致钙超载和延迟后除极,致 PMVT。其静息 ECG 多正常,运动或儿茶酚胺可诱发多形性或双向性 VT、晕厥和 SCD,发生晕厥的平均年龄为(7.8 $\pm$ 4.0)岁,电生理检查对危险分层没有帮助。治疗用  $\beta_1$ -受体阻滞剂或钙通道阻滞剂,但 46% 患者接受  $\beta_1$ -受体阻滞剂治疗后,仍反复发作,氟卡尼阻滞 RyR2 受体,为有前途的药物。对心脏骤停或接受最大剂量药物治疗仍反复发生 VT 患者,需植入 ICD。左心交感神经去神经手术可用于病情顽固者<sup>[1-4,11]</sup>。

## 2.2 IVF

IVF 指原因不明的心室颤动,无心脏结构性或功能性疾病,也无药物或毒物的影响。目前其靶基因不明,IVF 患者的早期复极化显著增多,下壁导联出现 J 波。但早期复极综合征多为正常变异,研究提示早期复极的 ST 段水平型或下斜型抬高可能与 SCD 相关。IVF 发作时可表现为晕厥或 SCD,与紧张或活动无关,但可能会有频发室性异位心律和短阵 VF 或 PMVT。自发的 VF 或 PMVT 一般由一个短联律间期的室性期前收缩引发,被称为“短联律间期尖端扭转型”,可行 ICD 治疗<sup>[1-4,15]</sup>。

## 参考文献

- [1] PRYSTIWSKY E N, PADAANILAM B J, JOSHI S, et al. Ventricular arrhythmias in the absence of structural heart disease[J]. J Am Coll Cardiol, 2012, 59: 1733-1744.
- [2] JONN R M, TEDDRO U B, KOPLAN B A, et al. Ventricular arrhythmias and sudden cardiac death[J]. Lancet, 2012, 380: 1520-1529.
- [3] LERMAN B B. Ventricular tachycardia in patients with

- structurally normal hearts, see Zipes DP and Jalife J. CARDIAC ELECTROPHYSIOLOGY: From Cell to Bed-side[B]. 5TH edition. Saunders Elsevier,2009:657-667.
- [4] SAKENA B D. Ventricular tachycardia and ventricular fibrillation without structural heart disease[B]// SAKSENA S, CAMM A J. Electrophysiological disorders of the heart. 2TH edition. Saunders Elsevier, 2012:667-680.
- [5] TADA H, ITO S, NAITO S, et al. Idiopathic ventricular arrhythmia arising from the mitral annulus: a distinct subgroup of idiopathic ventricular arrhythmias[J]. J Am Coll Cardiol,2005,45:877-886.
- [6] TADA H, TADOKORO K, ITO S, et al. Idiopathic ventricular arrhythmias originating from the tricuspid annulus: prevalence, electrocardiographic characteristics, and results of radiofrequency catheter ablation[J]. Heart Rhythm,2007,4:7-16.
- [7] DANIELS D V, LU Y Y, MORTON J B, et al. Idiopathic epicardial left ventricular tachycardia originating remote from the sinus of Valsalva: electrophysiologic characteristics, catheter ablation, and identification from the 12-lead electrocardiogram[J]. Circulation,2006,113:1659-1666.
- [8] DOPPALAPUDI H, YAMADA T, MCELDERRY T, et al. Ventricular tachycardia originating from the posterior papillary muscle in the left ventricle-a distinct clinical syndrome[J]. Circ Arrhythmia Electrophysiol,2008,1:23-29.
- [9] YAMADA T, MCELDERYI H T, OKADA T, et al. Idiopathic focal ventricular arrhythmias originating from the anterior papillary muscle in the left ventricle[J]. J Cardiovasc Electrophysiol,2009,20:866-872.
- [10] ZIPES D P, CAMM A J, BORGGREFE M, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death[J]. J Am Coll Cardiol, 2006,48:e247-346.
- [11] ABRIEL H, ZAKLYAZMINSKAYA E V. Cardiac channelopathies: Genetic and molecular mechanisms[J]. Gene,2013,517:1-11.
- [12] MALULI H A, MESHKOV A B. A short story of the short QT syndrome[J]. Cleve Clin J Med,2013, 80:41-47.
- [13] HASHEMI S M, HUND T J, MOHLER P J. Cardiac ankyrins in health and disease[J]. J Mol Cell Cardiol,2009,47:203-209.
- [14] CROTTI L, MARCOU C A, TESTER D J, et al. Spectrum and prevalence of mutations involving BrS1-through BrS12-susceptibility genes in a cohort of unrelated patients referred for Brugada syndrome genetic testing: implications for genetic testing[J]. J Am Coll Cardiol,2012,60:1410-1418.
- [15] PFLAUMER A, DAVIS A M. Guidelines for the diagnosis and management of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia[J]. Heart Lung Circ, 2012,21:96-100.

(收稿日期:2013-02-07)

## 医学论文中英文摘要的书写规范(二)

1.5 与副题名可以用冒号分开,不得用破折号

1.6 特殊字符即数字符号和希腊字母在题名中尽量不用或少用

例:TNF $\alpha$ 在大鼠心肌梗死后心室重构进程中表达的变化及意义

[误]Tumor necrosis factor  $\alpha$  expression during progression of left ventricular remodeling in rat myocardial infarction model

[正]Tumor necrosis factor alpha expression during progression of left ventricular remodeling in rat myocardial infarction model

1.7 用斜体来表示外来语,特别是动植物名

例:灯盏细辛对急性冠状动脉血栓形成后溶栓的影响

[误]Influence of Deng Zhan Xi Xin on thrombolytic treatment during acute coronary thrombosis

[正]Influence of *Eriqeron breviscapus* on thrombolytic treatment during acute coronary thrombosis

例:黄芪总皂甙对在体犬心功能的影响

[误]Effects of Astragalus saponins on dog cardiac functions in vivo(in living organism)

[正] Effects of *Astragalus saponins* on dog cardiac functions in vivo

2 作者署名与作者单位

英文摘要是一篇可以离开论文而独立存在的短文,常被收录进数据库及文摘杂志,英文摘要与论文一样,应在其题名下方“列出全部著者姓名及其工作所在单位”。这是体现著者文责自负和拥有著作权的标志。如果只列出前3人,就等于剥夺了其著者的署名权,这是违反《著作权法》有关规定的。