

## 心脏结节病导致心脏猝死的风险评估和危险分层\*

卓雯<sup>1</sup> 申阳<sup>1</sup> 阎霞<sup>2</sup> 洪葵<sup>1,2</sup>

**[提要]** 结节病是一类多系统受累的肉芽肿性疾病,心脏结节病是结节病的心脏表现,常表现为心脏传导阻滞、心律失常、心力衰竭及心脏猝死。心脏猝死是导致心脏结节病患者死亡的重要原因。认识该类疾病的机制和危险分层有助于早期诊断和预防心脏猝死。本文结合国内研究进展,阐述心脏结节病的流行病学、临床特征、辅助检查及心脏猝死的危险分层,为临床医生能够更好地认识心脏结节病而有效避免心脏猝死的发生提供参考。

**[关键词]** 心脏结节病;心脏猝死

**doi:**10.13201/j.issn.1001-1439.2020.08.002

**[中图分类号]** R54 **[文献标志码]** A

### Risk stratification and assessment of sudden cardiac death in cardiac sarcoidosis

ZHUO Wen<sup>1</sup> SHEN Yang<sup>1</sup> YAN Xia<sup>2</sup> HONG Kui<sup>1,2</sup>

(<sup>1</sup>Department of Cardiology, The Second Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang, 330006, China; <sup>2</sup>Jiangxi Provincial Key Laboratory of Molecular Medicine)

Corresponding author: HONG Kui, E-mail: hongkui88@163.com

**Summary** Sarcoidosis is a granulomatous disease with multiple system involvement. Cardiac sarcoidosis, a kind of sarcoidosis involving the heart, may clinically manifest as cardiac conduction block, arrhythmia, heart failure, and sudden cardiac death. Sudden cardiac death, which is a significant cause of death in cardiac sarcoidosis, can be prevented by previously diagnosis and treatment of cardiac sarcoidosis, so it's necessary to figure out the underlying mechanisms and risk stratification of sudden cardiac death in cardiac sarcoidosis. Combined with domestic research, this article reviews the epidemiology, clinical characteristics, auxiliary examination of cardiac sarcoidosis as well as the risk stratification and assessment of sudden cardiac death, aiming at helping doctors to better understand cardiac sarcoidosis and effectively manage the occurrence of sudden cardiac death in cardiac sarcoidosis.

**Key words** cardiac sarcoidosis; sudden cardiac death

结节病是一类多系统受累的肉芽肿性疾病。心脏结节病(cardiac sarcoidosis, CS)是结节病的心脏表现,结节病患者2%~5%伴有CS,可累及心肌、心内膜及心包,其中以左室游离壁和室间隔心肌受累最常见。20%~54.9%的CS患者表现为无症状性心脏浸润,症状性CS患者常表现为心律失常、心脏传导阻滞、心力衰竭和心脏猝死(sudden cardiac death, SCD)。SCD是CS的常见临床表现,也是导致CS患者死亡的重要原因。心律失常、心脏传导阻滞及心力衰竭均可引起SCD。早期诊断CS并预防SCD的发生,有助于改善CS患者的预后。本文阐述CS的流行病学、临床症状、辅助检查、治疗及SCD的危险分层,以期为临床医生认识该种疾病并规范管理患者提供参考。

#### 1 流行病学

结节病在全球的患病率为4.7/100 000~

64/100 000<sup>[1]</sup>。目前的研究显示,结节病患者中仅2%~5%伴有CS。国内一项荟萃分析显示,1.92%的结节病患者有心脏受累<sup>[2]</sup>。但尸体解剖发现,因结节病死亡的患者中多达25%~45%伴有CS<sup>[3-4]</sup>。随着检测技术发展以及对疾病重视程度的增加,CS检出率不断提高,在芬兰,2013年CS的诊断人数是1988年的20倍,2010-2015年确诊CS例数是1998-2003年确诊人数的10倍<sup>[5-6]</sup>。来自国内的病例报道共120例,主要涉及心律失常、心力衰竭、心包积液等多种临床表型<sup>[7-9]</sup>。

#### 2 临床特征

CS患者病情较隐匿,20%~54.9%的CS患者无明显临床症状<sup>[10-11]</sup>。我国研究发现,有症状CS患者占结节病患者的15.6%<sup>[8]</sup>。临床表现形式及严重程度取决于肉芽肿侵犯部位、范围及程度,其主要临床表现为心脏传导阻滞、心律失常、心力衰竭<sup>[12]</sup>:①基底部小范围受累时,常无明显临床表现;②若肉芽肿或纤维化组织侵犯心肌组织并形成折返环,则患者易出现心律失常;③若左右心室心肌广泛受累,则心力衰竭、室性心动过速、心脏传导阻

\* 基金项目:江西省科技厅自然科学基金重点项目(No: 20171ACB20033)

<sup>1</sup>南昌大学第二附属医院心内科(南昌,330006)

<sup>2</sup>江西省分子医学重点实验室

通信作者:洪葵, E-mail: hongkui88@163.com

滞等表现均可出现。

国内报道显示,CS最常表现为心律失常,可表现为室性及房性心律失常<sup>[7]</sup>。11%~73%的CS患者出现室性心律失常,多为多形性室性期前收缩和室性心动过速<sup>[13]</sup>。室性心律失常多与瘢痕相关折返环形成有关,少部分原因为肉芽肿炎症导致的触发活动及自律性异常。23%~36%的CS患者表现为房性心律失常,其中以心房颤动最为多见,其次为房性期前收缩、房性心动过速和心房扑动<sup>[13]</sup>。心房扩大是CS患者出现房性心律失常的重要危险因素<sup>[14]</sup>。当肉芽肿炎症或纤维化瘢痕累及窦房结等心脏传导系统时,CS患者可发生心脏传导阻滞。房室传导阻滞、束支传导阻滞和室间传导阻滞均可出现,其中以完全性房室传导阻滞最为多见(26%~67%)<sup>[15]</sup>。右束支传导阻滞较左束支传导阻滞更多见。

恶性心律失常,包括室性心动过速和完全性房室传导阻滞是导致SCD的主要原因,约14%的CS患者以SCD为首发症状<sup>[6]</sup>。其中,室性心律失常是导致CS患者发生SCD的首要原因。研究发现,25%~65%的CS死亡患者死于室性心动过速导致的SCD<sup>[16]</sup>。完全性房室传导阻滞是继室性心律失常后导致SCD发生的第2大原因<sup>[17]</sup>。CS死亡患者中,80%死于SCD,其中仅26%生前诊断为CS,64%的死亡患者通过尸体解剖诊断为CS<sup>[6]</sup>。

### 3 诊断

目前CS的诊断主要参照2014年心脏节律协会(HRS)发布的专家共识<sup>[18]</sup>。共识提出CS的诊断主要由心肌组织学诊断和临床诊断组成。心肌组织学检查是诊断CS的“金标准”,心脏组织学检查发现心肌非干酪样肉芽肿,基本病理改变是非坏死性肉芽肿。早期肉芽肿以巨噬细胞和淋巴细胞为主,结构较为松散;随着疾病进展,淋巴细胞减少,肉芽肿结构较前致密;疾病进展至后期,肉芽肿逐渐被致密纤维组织所取代,形成瘢痕<sup>[19]</sup>。肉芽肿可侵犯心脏各个区域,最常累及左心室游离壁、室间隔基底部和右心室,心房肌和心包组织也可受累,但较少侵犯心脏瓣膜和冠状动脉<sup>[19]</sup>。

当患者有心外结节组织学诊断且排除其他疾病时,出现一项或多项下列情况可以临床诊断为CS:①激素或激素联合免疫抑制剂反应型心肌病或心脏传导阻滞;②不明原因的左心室射血分数(LVEF)下降(<40%);③不明原因的持续性室性心动过速(自发性或诱导性);④二度Ⅱ型或三度房室传导阻滞;⑤心脏氟脱氧葡萄糖正电子发射断层成像检查(18F-FDG PET)显示与CS表现一致的斑片状高密度影;⑥与CS表现一致的心脏磁共振钆剂延迟增强显像(LGE-CMR);⑦与CS表现一致的异常铯吸收。

## 4 SCD 的风险评估及危险分层

### 4.1 风险评估

LVEF<35%的CS患者伴发室性心律失常或SCD的可能性更高,在应用植入性心律转复除颤器(ICD)治疗后,更易获得ICD恰当放电治疗。对于植入ICD的患者,发生ICD恰当放电治疗的CS患者较ICD不恰当治疗患者而言,平均LVEF更低(38.1%:48.5%),左心室收缩功能更差<sup>[20]</sup>。

LGE-CMR、18F-FDG PET及电生理检查(EPS)也可以评估CS患者病情进展状况及SCD发生风险。多项系统回顾和荟萃分析研究发现,LGE-CMR阳性的CS患者发生室性心律失常或死亡事件的风险更大,发生室性心律失常、SCD和ICD恰当放电的概率更高,全因死亡率也更高<sup>[21]</sup>。研究发现,LVEF>50%且LGE-CMR阳性的CS患者每年发生室性心律失常或死亡的人数比例是LGE阴性患者的20倍<sup>[22]</sup>。18F-FDG PET检查发现灌注缺损或异常FDG摄取的CS患者不良事件发生概率更大<sup>[23]</sup>。此外,LGE-CMR和18F-FDG PET检测均为阳性的CS患者,较均为阴性或仅一项检查阳性的患者更易发生心血管不良事件<sup>[24]</sup>。

EPS仅可对疑似CS患者进行风险评估,通常用于LVEF>35%且LGE-CMR阳性的CS患者。EPS诱发室性心动过速的患者发生恶性心律失常及SCD的风险较大,EPS阴性患者风险较低。然而,EPS不能预测因疾病进展或新的心脏受累而导致的室性心律失常<sup>[25]</sup>。对EPS阴性的CS患者应持续随访,一旦疾病进展应及时治疗。

### 4.2 危险分层

2014年美国节律学会(HRS)专家共识认为,由于缺乏大型研究及足够的证据,LGE-CMR、18F-FDG PET和EPS仅能起风险评估及指导预后作用,尚不能应用于CS患者危险分层。目前采用2014年HRS专家共识对CS患者进行危险分层,共识根据病情进展对高危患者提出ICD植入分级<sup>[18]</sup>。曾有SCD病史或持续性室性心动过速/心室颤动的CS患者,无论其伴或不伴LVEF<35%,均有很高的SCD反复发作风险,推荐植入ICD(I类)。患者伴有一项多项以下症状或指征时,植入ICD可能有效(Ⅱa类):永久性起搏器植入指征;不明原因心律失常导致的晕厥;电生理检查诱导的持续性室性心律失常或心室颤动,室性心律失常表现为时长>30s的单一形态室性心动过速或多形性室性心动过速。对于LVEF为36%~49%伴或不伴右心室射血分数<40%的CS患者,可以酌情考虑是否植入ICD(Ⅱb类)。

## 5 总结与展望

CS病情进展隐匿,是影响结节病预后的重要因素。SCD是CS患者死亡的重要原因,了解CS

患者 SCD 风险评估的方法及危险分层指标有助于 SCD 的预防。目前对无症状 CS 的诊断及 SCD 的预防仍然具有挑战性,未来仍需更多大规模、多中心的研究,以便早期发现并治疗 CS 来改善 CS 的预后。

#### 参考文献

- [1] Valeyre D, Prasse A, Nunes H, et al. Sarcoidosis[J]. *Lancet*, 2014, 383(9923): 1155—1167.
- [2] 汪小鹏,赵妍妍,黎春艳,等. 1303 例肺结节病临床荟萃分析[J]. *现代中西医结合杂志*, 2013, 22(18): 2009—2011.
- [3] Muchtar E, Blauwet LA, Gertz MA. Restrictive cardiomyopathy: genetics, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and therapy[J]. *Circ Res*, 2017, 121(7): 819—837.
- [4] Webb M, Conway KS, Ishikawa M, et al. Cardiac involvement in sarcoidosis deaths in wayne county, michigan: a 20-year retrospective study[J]. *Acad Forensic Pathol*, 2018, 8(3): 718—728.
- [5] Kandolin R, Lehtonen J, Airaksinen J, et al. Cardiac sarcoidosis: epidemiology, characteristics, and outcome over 25 years in a nationwide study[J]. *Circulation*, 2015, 131(7): 624—632.
- [6] Ekstrom K, Lehtonen J, Nordenswan HK, et al. Sudden death in cardiac sarcoidosis: an analysis of nationwide clinical and cause-of-death registries [J]. *Eur Heart J*, 2019, 40(37): 3121—3128.
- [7] 崔会娣,郭立琳,刘永太. 35 例心脏结节病患者临床分析[J]. *北京医学*, 2011, 33(1): 18—20.
- [8] 杨德彦,陈太波,方全. 结节病心脏损害 80 例临床分析[J]. *临床内科杂志*, 2009, 26(8): 530—532.
- [9] 王翔飞,吴鸿谊,王齐兵,等. 表现为房室传导阻滞的心脏结节病一例[J]. *中华心血管病杂志*, 2010, 38(3): 274.
- [10] Yazaki Y, Isobe M, Hiroe M, et al. Prognostic determinants of long-term survival in Japanese patients with cardiac sarcoidosis treated with prednisone[J]. *Am J Cardiol*, 2001, 88(9): 1006—1010.
- [11] Iwai K, Tachibana T, Takemura T, et al. Pathological studies on sarcoidosis autopsy. I. Epidemiological features of 320 cases in Japan[J]. *Acta Pathol Jpn*, 1993, 43(7—8): 372—376.
- [12] Birnie DH, Nery PB, Ha AC, et al. Cardiac Sarcoidosis [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 68(4): 411—421.
- [13] Zipse MM, Sauer WH. Cardiac sarcoidosis and consequent arrhythmias[J]. *Card Electrophysiol Clin*, 2015, 7(2): 235—249.
- [14] Viles-Gonzalez JF, Pastori L, Fischer A, et al. Supraventricular arrhythmias in patients with cardiac sarcoidosis prevalence, predictors, and clinical implications[J]. *Chest*, 2013, 143(4): 1085—1090.
- [15] Sayah DM, Bradfield JS, Moriarty JM, et al. Cardiac involvement in sarcoidosis: evolving concepts in diagnosis and treatment[J]. *Semin Respir Crit Care Med*, 2017, 38(4): 477—498.
- [16] Zipse MM, Sauer WH. Cardiac sarcoidosis[J]. *Curr Cardiol Rep*, 2014, 16(8): 514.
- [17] Roberts WC, Mcallister HJ, Ferrans VJ. Sarcoidosis of the heart. A clinicopathologic study of 35 necropsy patients (group 1) and review of 78 previously described necropsy patients (group 11)[J]. *Am J Med*, 1977, 63(1): 86—108.
- [18] Birnie DH, Sauer WH, Bogun F, et al. HRS expert consensus statement on the diagnosis and management of arrhythmias associated with cardiac sarcoidosis[J]. *Heart Rhythm*, 2014, 11(7): 1305—1323.
- [19] Serei VD, Fyfe B. The many faces of cardiac sarcoidosis[J]. *Am J Clin Pathol*, 2020, 153(3): 294—302.
- [20] Kron J, Sauer W, Schuller J, et al. Efficacy and safety of implantable cardiac defibrillators for treatment of ventricular arrhythmias in patients with cardiac sarcoidosis[J]. *Europace*, 2013, 15(3): 347—354.
- [21] Coleman GC, Shaw PW, Balfour PJ, et al. Prognostic value of myocardial scarring on CMR in patients with cardiac sarcoidosis [J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2017, 10(4): 411—420.
- [22] Murtagh G, Laffin LJ, Beshai JF, et al. Prognosis of myocardial damage in sarcoidosis patients with preserved left ventricular ejection fraction: risk stratification using cardiovascular magnetic resonance[J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2016, 9(1): e3738.
- [23] Blankstein R, Osborne M, Naya M, et al. Cardiac positron emission tomography enhances prognostic assessments of patients with suspected cardiac sarcoidosis [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63(4): 329—336.
- [24] Wicks EC, Menezes LJ, Barnes A, et al. Diagnostic accuracy and prognostic value of simultaneous hybrid 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/magnetic resonance imaging in cardiac sarcoidosis [J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2018, 19(7): 757—767.
- [25] Zipse MM, Tzou WS, Schuller JL, et al. Electrophysiologic testing for diagnostic evaluation and risk stratification in patients with suspected cardiac sarcoidosis with preserved left and right ventricular systolic function[J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2019, 30(10): 1939—1948.

(收稿日期:2020-03-21)