

· 指南与共识 ·

遗传性原发性心律失常综合征诊断 与治疗中国专家共识

中华心血管病杂志编辑委员会心律失常循证工作组

国际上有关遗传性心律失常的专家共识最早发表在 2006 年由美国心脏协会 (AHA) 起草的“关于心肌病的最新定义和分类”中^[1]。2007 年,美国国立心肺与血管研究所和罕见疾病办公室在 *Circulation* 上发表了关于基因突变影响离子通道功能所致原发性心肌病的诊断、临床表现、分子机制和治疗的专家共识报告^[2]。2011 年,美国心律学会/欧洲心律学会发布了《心脏离子通道病与心肌病基因检测专家共识》^[3]。2013 年,美国心律学会 (HRS)/欧洲心律学会 (EHRA)/亚太心律学会 (APHRS) 共同发布了《遗传性原发性心律失常综合征诊断治疗专家共识》^[4]。

目前为止,中国尚未发布过有关遗传性原发性心律失常综合征诊断与治疗的纲领性文件。但这类患者在中国人数可观,目前诊断与治疗尚不规范,有必要出台适合我国国情并尽量与国际接轨的指导性文件。因此,在《中华心血管病杂志》编辑委员会的倡议下,联合中国心律学会组织国内该领域的专家撰写了此遗传性原发性心律失常综合征诊断与治疗中国专家共识(简称共识),希望对全科医生、心内科医生的临床工作起到指导作用。该共识参照上述国际该领域的指导性文献及共识,并结合我国的实际情况撰写而成,故上述指南和共识中的参考文献除必需外一般不再列出。共识中的国内资料主要来自国内文献。本文未纳入遗传性心律失常患者或其家属进行基因检查的适应证及基因检测结果对于诊断、治疗以及预后的指导作用,该部分内容已在 2011 年发表的“心脏离子通道病与心肌病基因检测 2011 中国专家共识”^[5]中涉及,并仍具有指导意义。鉴于特发性心室颤动 (ventricular fibrillation, VF)、心律失常猝死以及不明原因婴儿猝死的评估建议在先前的共识中未曾涉及,因此本共识将增加相关内容,

其中包括基因诊断。临床表现与遗传性心律失常相似而非单基因遗传病的心律失常不属于遗传性原发性心律失常综合征的范畴,但二者在诊断与治疗上有相似之处,故可借鉴。

本共识中所涉及的专业术语的使用范围如下:

1. 晕厥:在致心律失常疾病存在的前提下,晕厥的出现是心律失常高风险的一个重要警示。虽然没有明确区分晕厥是由室性心律失常引起还是由其他原因引起,但本文提到的晕厥不包括血管迷走性晕厥和体位性低血压性晕厥;也不包括心理因素造成的假性晕厥。对于晕厥的鉴别诊断,参照欧洲心脏病学会 (ESC) 和 AHA/ACC 的指南^[6-7]。

2. 有症状的患者:指患者曾发生过室性心律失常[通常是室性心动过速 (VT) 或复苏成功的 VF 或晕厥(定义如上)]。上述症状可能是某些离子通道病心跳骤停的独立预测因素。

3. 心律失常事件:是指发生伴或不伴有症状的、持续和(或)非持续性自发性 VT,或不明原因的晕厥或复苏成功的心脏骤停。

4. 隐匿性阳性突变携带者:指携带与有临床表现的家系成员相同的基因缺陷,但其本身无临床症状或离子通道病表型的个人。

5. 本共识的应用范围:(1)发生过心脏骤停的年轻(年龄通常 <40 岁)患者,进行仔细的临床评估后仍未能确诊为器质性心脏疾病;(2)尸检结果阴性的年轻猝死患者的家族成员;(3)有可能、倾向于或者已经确诊为离子通道病的患者及其家族成员;(4)发生过不明原因晕厥的年轻患者。

一、长 QT 综合征(long QT syndrome, LQTS)

遗传性 LQTS 是由于编码心脏离子通道的基因突变导致的一组综合征,表现为心脏结构正常,QT 间期延长和 T 波异常,心律失常发作时呈典型的尖端扭转型室性心动过速(torsade de pointes, TdP),易发晕厥、抽搐和猝死。LQTS 在世界各地均有报道,对白种婴儿心电图筛查的结果表明,以 QTc 异常为

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2015.01.003

通信作者:胡大一, Email: dayi.hu@medmail.com.cn; 郭继鸿, Email: guojihongpku@126.com

诊断标准时, LQTS 患病率约为 1/2 000, 这还不包括相当数量的隐匿性致病基因突变携带者。

自 1995 年 LQTS 3 个致病基因被确认至今, 分子遗传学研究共确认了 15 个亚型, 这些不同亚型分别由编码钾通道、钠通道、钙通道等结构蛋白及相关因子和膜调节蛋白的基因突变造成。其中位于 KCNQ1、KCNH2 和 SCN5A 基因突变造成的 LQT1、LQT2 和 LQT3 这 3 种亚型占有经基因检测确诊患者的 92%。中国 LQTS 研究的数据表明, 3 个主要亚型中 2 型最常见^[8]。KCNQ1 和 KCNH2 的辅助性 β -亚基 (KCNE1, LQT5; KCNE2, LQT6) 的突变非常少见, 但其临床表型与相关的 α -亚基突变造成的临床表型相似。Jervell-Lange-Nielsen 综合征是由来自父母双方 KCNQ1 基因的相同 (纯合子) 或不同 (复合杂合子)^[9-10] 突变导致的一种隐性方式遗传的 LQTS, 临床表型更严重且伴耳聋。KCNJ2 (Kir2. 1, LQT7) 突变导致累及神经肌肉骨骼并伴随 QT 延长的 Andersen-Tawil 综合征。LQT4 和 LQT8 ~ 15 仅在很少家庭或散发患者中发现。LQT13 首先在中国发现^[11]。

(一) 临床表现

分为心律失常事件和心电图异常。心律失常事件通常表现为 TdP, 持续时间长者可引发晕厥、心脏骤停或 VF 而猝死。未经治疗的患者, 自然病程表现为晕厥反复发作, 最终可能引起猝死。由于部分患者的首发表现即为猝死, 因此对无症状患者进行治疗非常必要。LQTS 患者可伴有房性心律失常, 如心房颤动。

心律失常事件的诱因在很大程度上与基因型相关, LQT1 患者多发生在运动或情绪激动时, LQT2 患者主要发生在睡眠中突然声音刺激时, LQT3 患者则主要发生在休息或睡眠中。

心电图改变多样化, QT 间期延长是 LQTS 的特征性改变, 但有时可不明显。休息状态下有 10% 的 LQT3 和 37% 的 LQT1 且基因型阳性的患者 QT 间期在正常范围。心室复极除时间延长外, 常有其他异常图形出现, 且部分异常有基因特异的特点。其中 T 波电交替最有特征性, 也是心电高度不稳定的标志。T 波切迹是 LQT2 的典型表现, 也提示较高的心律失常风险。在 LQT3 患者中, 长时间窦性停搏较为常见。中国患者的临床表现与国外基本一致^[12]。

(二) 诊断

诊断指标主要是 QTc, 用 Bazett 公式对心电图上记录的 QT 间期进行心率校正 ($QTc = QT/\sqrt{RR}$)。

采用 QTc 延长进行诊断时, 须排除延长 QTc 的继发性因素, 如延长 QTc 的药物 (I a 和 III 类抗心律失常药、大环内酯类和喹诺酮类抗生素、胃肠动力药、抗过敏药、膀胱动力药、一些抗抑郁和抗精神病药及抗肿瘤药等)、获得性心脏病 (如心力衰竭、心肌肥厚等) 及电解质紊乱 (低钾血症、低镁血症和高钙血症)。可采用包括年龄、药物、家族史、症状和 QTc 等指标在内的积分诊断标准 (表 1)。临床上约 20% ~ 25% 的患者通过检测基因突变进行确诊, 其 QTc 可正常。利用激发试验可发现静息时 QT 间期正常的 LQTS 患者, 激发试验包括: 从仰卧位到站立位的体位改变、运动试验以及注射肾上腺素时 QT 间期的延长。对疑似患者行激发试验可帮助诊断。激发试验的效果需进一步验证。

LQTS 诊断标准的建议: (1) 具备以下 1 种或多种情况, 可明确诊断: ①无 QT 间期延长的继发性因素, Schwartz 诊断评分 ≥ 3.5 分 (表 1^[13])。②存在明确的至少 1 个基因的致病突变。③无 QT 间期延长的继发性原因, 12 导联心电图 QTc ≥ 500 ms。(2) 以下情况可以诊断: 有不明原因晕厥、无 QT 间期延长的继发原因、未发现致病性基因突变、12 导联心电图 QTc 在 480 ~ 499 ms。

表 1 遗传性长 QT 综合征的 Schwartz 评分标准

诊断依据	评分
心电图表现	
QTc (ms)	
> 480	3.0
460 ~ 470	2.0
> 450	1.0
尖端扭转型室性心动过速 ^a	2.0
T 波交替	1.0
T 波切迹 (3 个导联以上)	1.0
静息心率低于正常 2 个百分位数	0.5
临床表现	
晕厥	
紧张引起	2.0
非紧张引起	1.0
先天性耳聋	0.5
家族史	
家庭成员中有肯定的 LQTS	1.0
直系亲属中有 < 30 岁的心脏性猝死	0.5

注: ^a 除外继发性尖端扭转型室性心动过速; 评分 > 4 分, 可诊断 LQTS, 2 ~ 3 分, 为可疑 LQTS

(三) 危险分层

确定极高危或低危个体相对容易, 但对多数中危患者进行分层较困难, 且易出现错误。基因分析和临床评估对危险分层有一定价值。

有些特定的基因变异如 JLN 综合征和罕见的 Timothy 综合征 (LQT8) 具有高度危险性, 幼年期即可发生严重的心律失常事件, 且治疗效果不好。在常见基因型中, 突变的具体位置、类型以及突变所致功能障碍的程度, 都与风险高低有关。位于 LQT1 胞质环的突变、有负显性效应的 LQT1 突变以及 LQT2 孔区突变与高风险相关; 与此相比, C 末端区域突变患者的临床表现较轻。

下列因素与风险高低有关: (1) QTc: > 600 ms 为极高危; > 500 ms 为高危, 如带有 2 个明确致病突变, QTc > 500 ms 时 (包括 JNLS 患者中的纯合子突变), 为高危, 尤其是有症状患者。(2) 明显的 T 波改变, 特别是治疗后仍有明显的 T 波改变时, 心电不稳定, 需要预防性治疗。婴幼儿期即发生过晕厥或心脏骤停者在使用 β 受体阻滞剂后心律失常事件复发的可能性仍然很高。

低危患者的识别: 隐匿性突变阳性患者发生自发性心律失常的风险低。对经基因检测确诊的无症状患者, 使用具有 I_{K_r} 阻滞作用的药物及低血钾是其最主要的危险因素。男性 LQT1 患者, 年轻时无症状, 以后发生心律失常的风险低, 而女性无症状患者, 特别是 LQT2 者, 40 岁后仍有心律失常发生风险。

(四) 治疗

根据致命性心律失常发生的风险决定治疗方案。改变生活方式为常规手段: 无人监护时, LQT1 患者应避免剧烈运动, 尤其是游泳; LQT2 患者应避免突然的声音刺激 (闹钟、电话铃声等); 所有的 LQTS 患者都应避免使用可能延长 QT 间期的药物。对 LQTS 患者能否参加竞技运动的意见还不一致。对部分低危患者, 有基因诊断证据、QTc 处于临界值、无症状、无心脏性猝死 (sudden cardiac death, SCD) 家族史, 经过充分临床评估及合适的治疗后, 可在一定条件下进行竞技运动。运动场所需备有自动除颤器且有接受过基础生命支持培训的人员。所有危险性较高及伴有运动可诱发症状者, 应避免竞技性运动。

1. β 受体阻滞剂: 是一线治疗药物。无活动性哮喘等禁忌证的患者推荐使用, 包括 QTc 间期正常而基因诊断阳性者。目前尚无充分证据提示是否应优先使用高度心脏选择性的 β 受体阻滞剂, 但对哮喘患者则应优先选择此类 β 受体阻滞剂。绝大多数 LQTS 患者, 首选普萘洛尔, 对不能耐受或不能坚持服药者, 可给予长效制剂, 如纳多洛尔、美托洛尔

缓释片、卡维地洛、阿尔马尔等。成人应避免使用美托洛尔普通片剂^[14]。推荐使用根据年龄和体质量调整后的最大耐受剂量, 应用中应逐渐加量并避免突然停用 (表 2)。

表 2 β 受体阻滞剂治疗 LQTS 的用药剂量

药物	成人初始剂量	儿童初始剂量	每日目标剂量
普萘洛尔	10 mg, 3 次/d	0.5 ~ 1 mg · kg ⁻¹ · d ⁻¹ (分 3 次口服)	2 ~ 4 mg/kg
美托洛尔 (缓释片)	50 mg, 1 次/d	儿童经验有限	1.25 ~ 2.5 mg/kg ^a
比索洛尔	5 mg, 1 次/d	儿童不宜服用	0.125 ~ 0.2 mg/kg ^a
纳多洛尔	40 mg, 1 次/d		1 ~ 2 mg/kg ^a

注: ^a 根据 160 mg 普萘洛尔与 10 mg 比索洛尔、100 mg 美托洛尔、80 mg 纳多洛尔剂量相当换算而成

2. 植入式心脏复律除颤器 (ICD): 发生过心脏停搏或在服用 β 受体阻滞剂的情况下仍发生晕厥的患者需考虑 ICD 治疗, 对伴有耳聋的 JLN 综合征、带有 2 个或多个突变的有症状患者应采用预防性 ICD 治疗。由于 ICD 治疗是终生治疗, 且有并发症, 因此对年轻患者治疗前应充分评估风险/获益比。LQT1 患者有心脏骤停尚未开始使用 β 受体阻滞剂者, 应首先使用 β 受体阻滞剂或左侧交感神经去除术 (left cardiac sympathetic denervation, LCS D) 治疗, 特别是婴幼儿, 其植入 ICD 的风险较高。LQTS 相关性猝死家族史不能作为生存患者 ICD 植入的指征, 除非患者本身具有发生恶性心律失常的高危因素。

不建议将 ICD 作为无症状 LQTS 患者, 特别是年轻患者的一线治疗手段。高危 LQTS 患者应考虑使用 ICD, 尤其是有 β 受体阻滞剂禁忌证者。ICD 植入前须考虑的因素有: (1) 猝死风险; (2) ICD 植入的短期及远期风险; (3) 患者主观意愿。医师须与患者讨论 ICD 植入的利弊, 并尊重患者的选择。

植入 ICD 后要周密设置程序控制 (特别要预防不适当放电), 通常设定仅心室颤动时放电, 心率临界值为 > 220 ~ 240 次/min。

3. LCS D: 常可降低心律失常的发生, 适用于对 β 受体阻滞剂不能耐受或无效者。可通过左锁骨下手术切口, 在有经验的医疗中心也可通过微创手术。国内报道对药物治疗无效的 LQTS 有效率为 81% ~ 91%^[15-16]。LCS D 常用于下列情况: 高危婴幼儿患者因体形小而不能植入 ICD 者; 使用 β 受体阻滞剂

后仍发生晕厥;伴有哮喘等禁忌证或不能耐受 β 受体阻滞剂者。

4. 其他治疗方式:对高危的 LQTS 患者,当其对 β 受体阻滞剂不敏感或在 ICD 和 LCSD 治疗下仍有心脏事件发生时,可给予美西律、氟卡尼和雷诺嗪等。钠通道阻断剂主要用于 LQT3 患者,美西律通过抑制晚钠电流对 LQT3 有效^[17]。这些药物的应用来自于临床观察,在部分患者中效果显著。尚缺乏长期随访结果。

LQTS 治疗建议:(1)生活方式改变:包括避免使用可延长 QT 间期的药物;纠正腹泻、呕吐、代谢性疾病及减肥导致饮食失衡,预防和治疗电解质紊乱。(2)高危患者应避免参加竞技性运动。(3) β 受体阻滞剂:无晕厥但 $QTc \geq 470$ ms,有晕厥或有记录到的 VT 或 VF 者,应使用 β 受体阻滞剂。 $QTc \leq 470$ ms 且无症状者,可以使用。(4)LCSD:存在 ICD 禁忌证或拒绝应用; β 受体阻滞剂无效或不耐受; β 受体阻滞剂和(或)ICD 治疗期间仍发生心脏事件。(5)ICD:心脏骤停幸存者; β 受体阻滞剂治疗期间仍有晕厥发作者。(6)钠通道阻滞剂:LQT3 且 $QTc > 500$ ms,如一次口服可使 QTc 缩短 40 ms 以上者,可选用。(7)无症状的 LQTS 患者在未试用 β 受体阻滞剂前不建议使用 ICD。

二、Brugada 综合征

Brugada 综合征是以心电图右胸导联 ST 段抬高(图 1),常伴有不同程度的心脏传导阻滞,具有潜在恶性心律失常危险和 SCD 家族史为特征的遗传性疾病。

Brugada 综合征的流行病学特征目前尚无明确资料,但亚洲和东南亚国家发病率明显高于其他国家,达 0.5/1 000 ~ 1/1 000。在亚洲的某些地区,Brugada 综合征是导致 50 岁以下年轻男性自然死亡的最常见原因。据文献查询,我国 Brugada 综合征

共有 472 例报道,Brugada 波在健康汉族人群发生率 0.075% ~ 1.82%^[17]。Brugada 综合征在亚洲发病率高的原因尚不清楚,推测可能与亚洲人群在 SCN5A 基因启动子区域特有的序列有关。

男性 Brugada 综合征发病率是女性的 8 ~ 10 倍,中国患者有相同的发病趋势。男性发病率高可能与其瞬时外向钾电流(I_{to})更显著有关。此外,较高的睾酮激素水平也可能对男性高发病率起着一定作用。

Brugada 综合征呈常染色体显性遗传性疾病,目前已发现 12 个致病基因。研究显示,所有这些基因引起的 Brugada 综合征临床表型均与 2 种机制有关:内向钠离子流或钙离子流的减少,或者外向钾离子流的增加。Brugada 综合征患者经基因检测显示 1/3 有遗传异常。SCN5A 基因编码钠通道 $Na_v1.5$ 的 α 亚基,临床诊断 Brugada 综合征的患者中有不足 30% 者与 SCN5A 基因突变有关。国人 Brugada 综合征患者主要与 SCN5A 有关^[18-19],并有 Brugada 波与短 QT 并存与 SCN5A 突变相关的报道^[20-22]。目前未见报道是否与其他已知致病基因相关。虽然基因检测可能有益,但是在没有心电图诊断的情况下,不推荐进行基因检测,而对已经明确基因型的先证者的家庭成员,则推荐进行基因检测。

(一)临床表现

临床表现有 VF 或 SCD 生还(夜间比白天更常发生)、晕厥、夜间濒死呼吸、心悸、胸部不适。这些症状常在休息或睡眠以及发热或其他迷走神经紧张的状态下发生,而很少在运动时出现。主要在成年时期出现症状,平均死亡年龄为 (41 ± 15) 岁。Brugada 综合征不伴有明显的心脏结构异常,但有部分研究报道 Brugada 综合征患者伴有轻度右心室或左心室异常。究竟是右室心肌病的早期表现误诊为 Brugada 综合征,还是 Brugada 综合征存在结构异常,需进一步回顾性分析资料加以说明。

(二)诊断

1. 诊断标准建议:(1)符合下列心电图特征可以考虑诊断 Brugada 综合征 I 型:位于第 2、3 或 4 肋间的右胸导联,至少有 1 个记录到自发或由 I 类抗心律失常药物诱发的 I 型 ST 段抬高 ≥ 2 mm(图 1)。(2)符合下列心电图特征可以考虑诊断 Brugada 综合征 II 或 III 型:位于

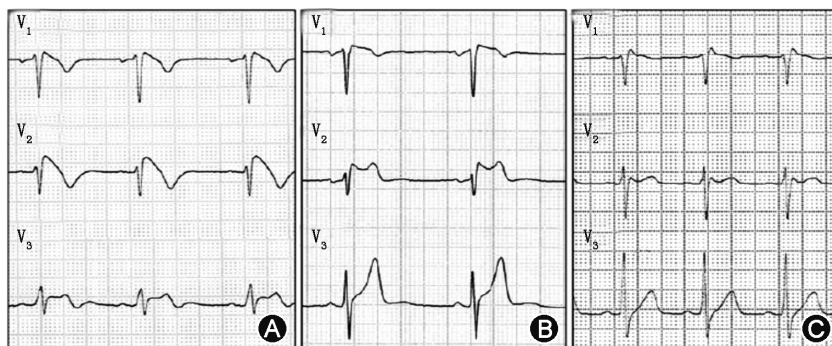


图 1 Brugada 综合征 I ~ III 型心电图 ST 段抬高表现(图 A、B、C 分别为 I、II 和 III 型)

第 2、3 或 4 肋间的右胸导联,至少有 1 个记录到 II 或 III 型 ST 段抬高,并且 I 类抗心律失常药物激发试验可诱发 I 型 ST 段抬高(图 1)。(3)临床确诊 Brugada 综合征:除心电图特征外,需记录到 VF 或多形性 VT 或有猝死家族史。

2. 药物激发试验:普罗帕酮首剂 1 ~ 1.5 mg/kg, 5 min 匀速静脉注射。给药后观察 20 min,无阳性反应,再给予 0.5 mg/kg, 2.5 min 匀速静脉注射,必要时可重复 1 次,总量不超过 2 mg/kg^[23]。阿义吗林 1 mg/kg, 5 min 匀速静脉注射,参考 ESC 诊断建议^[24]。出现下列情况立即终止给药:(1)达到阳性诊断标准;(2)出现室性心律失常,包括室性早搏、VT、VF;(3)QRS 明显增宽超过 30%。

3. 鉴别诊断:包括一系列可导致 Brugada 样心电图异常的疾病和情况,包括非典型右束支传导阻滞、左心室扩张、早复极、急性心包炎、急性心肌缺血和梗死、急性卒中、肺栓塞、变异型心绞痛、主动脉夹层动脉瘤、各种中枢和自主神经系统异常、杜氏肌营养不良、维生素 B 缺乏、高血钾、高血钙、致心律失常性右室心肌病、漏斗胸、低体温以及纵隔肿瘤和心包积血对右室流出道的机械压迫。我国在鉴别诊断方面的报道多与缺血性心脏病相关,也有与发热和电解质异常相关的报道。

自发或药物诱发的 I 型 Brugada 波的患者,如存在下列情况时应警惕 Brugada 综合征:(1)运动负荷试验峰值期抬高 ST 段减轻,并在恢复期重新抬高。值得注意的是,在某些 Brugada 综合征患者(通常是 SCN5A 基因突变患者)可以观察到运动中 ST 段抬高更明显。(2)伴有一度房室传导阻滞和 QRS 波电轴左偏。(3)伴有心房颤动。(4)信号平均心电图(晚电位)。(5)碎裂 QRS 波。(6)心电图记录有 ST-T 电交替、自发性左束支传导阻滞、室性早搏。(7)电生理检查显示心室有效不应期(ERP) < 200 ms, HV 间期 > 60 ms。(8)排除心脏结构性疾病包括心肌缺血。

(三)预后和危险分层

已经证明一些临床变量可以预测 Brugada 综合征患者的不良预后。发生过 VF 的患者有再次发生心脏骤停的高风险,在不考虑其他危险因素的情况下,普遍认为此类患者应植入 ICD。

许多随访研究结果显示,在基础条件下(无任何继发性因素,如药物或发热等),I 型心电图改变的患者同时伴有晕厥发作是发生心律失常事件的高危患者。

其他危险分层指标包括碎裂 QRS 波和 ERP < 200 ms。男性患者发生心律失常事件更多。10% ~ 53% 患者出现自发性心房颤动,与晕厥和 VF 的高发生率有关。

无症状 Brugada 综合征患者发生致死性或威胁生命的心律失常的风险存在差异,随访研究报道事件发生率为 1% ~ 8%^[25-27]。

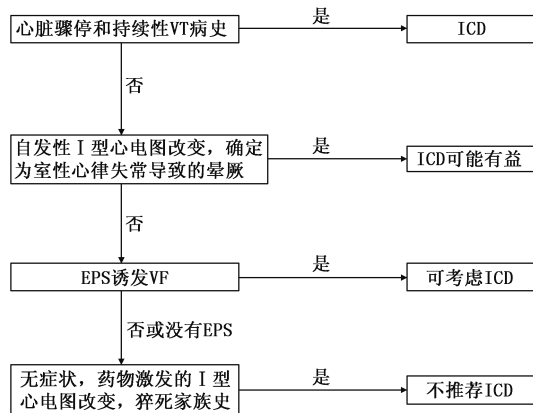
尽管大规模注册研究一致认为电生理检查对之前发生过猝死或晕厥的患者诱发率很高,但其在预测 Brugada 综合征结局方面的价值却未达成共识。目前任何大型研究均尚未证实有猝死家族史或 SCN5A 基因突变可作为危险分层指标。然而一些特异的突变类型如截短蛋白或常见的 SNP,对预后可能有一定意义。

(四)治疗

至今唯一证明预防 Brugada 综合征患者发生 SCD 的有效治疗是植入 ICD,但 ICD 也存在很多不足,特别是对年轻患者一生中需要多次手术置换 ICD。一些队列研究结果显示,植入 ICD 后恰当放电发生率较低(8% ~ 15%,中位随访时间 45 个月),并发症发生率较高,主要是不恰当放电(20% ~ 36%,随访时间 21 ~ 47 个月)^[28-29]。无症状 Brugada 综合征患者不适合植入 ICD,因为这些患者发生致命性事件的风险非常低。对于这组人群,应该评估其相关风险因素(性别、年龄、基础心电图和电生理检查可诱发性)。

1. 药物:治疗目的是纠正动作电位中异常的离子流。抑制瞬时外向钾离子流(I_{to})或者增加内向钠钙离子流的药物已用于治疗 Brugada 综合征:(1)异丙肾上腺素:可增加 L 型钙离子流,对治疗 Brugada 综合征的电风暴有效。(2)奎尼丁:为 Ia 类抗心律失常药物,可以阻断 I_{to} 和 I_{Kr} 通道,预防 VF 和抑制自发性室性心律失常。主要用于下列情况:(1)已植入 ICD,并且有多次放电;(2)有 ICD 植入禁忌证;(3)伴有需要治疗的室上性心律失常。奎尼丁对儿童 Brugada 综合征也有效,可用于植入 ICD 前的过渡治疗或替代治疗。虽然奎尼丁有上述治疗效果,但目前还没有开展关于奎尼丁治疗的随机研究。

2. ICD 治疗建议:至今唯一被证明可预防 Brugada 综合征患者发生 SCD 的有效治疗策略是植入 ICD。我国已报道的发生恶性室性心律失常 Brugada 综合征患者多植入 ICD 治疗。根据临床表现和电生理检查结果决定是否植入 ICD(图 2)。



ICD: 植入式心脏复律除颤器, EPS: 电生理检查, VF: 心室颤动

图2 Brugada 综合征患者植入式心脏复律除颤器治疗建议

3. 导管射频消融: 自从认为单形性室性早搏可触发 VF 后, 室性早搏的射频消融便成为治疗 Brugada 综合征的方法之一。一些散发的案例显示高风险并植入 ICD 的 Brugada 综合征患者, 在射频消融治疗后未再发生 VF、晕厥或猝死。目前还没有随机研究结果证实导管射频消融的治疗效果。我国曾报道射频消融在部分 Brugada 综合征患者中可以获益^[30]。

4. 治疗建议: (1) 改变生活方式: 避免使用可能诱发右胸导联 ST 段抬高或使 ST 段抬高恶化的药物; 避免过量饮酒; 及时使用退烧药物治疗发热。(2) 心脏骤停的生还者和(或)记录到自发性持续性 VT 的患者, 伴或不伴晕厥应植入 ICD。(3) 有自发性 I 型心电图改变, 而且明确有因室性心律失常导致的晕厥史, 可植入 ICD。(4) 诊断为 Brugada 综合征, 程序电刺激可诱发 VF, 可考虑植入 ICD。(5) 仅以猝死家族史和药物激发的 I 型心电图改变的无症状 Brugada 综合征不应植入 ICD。(6) 奎尼丁的应用: ①确诊为 Brugada 综合征并有心律失常风暴史(24 h 内 VT 或 VF 发作 2 次以上)应使用。②诊断为 Brugada 综合征的患者, 并且合并下列情况之一者应使用: 满足植入 ICD 指征, 但有 ICD 禁忌证或拒绝植入 ICD; 需治疗的有明确室上性心律失常史。③诊断为 Brugada 综合征, 无症状但有自发性 I 型心电图表现, 可考虑使用。(7) 异丙肾上腺素: 用于抑制 Brugada 综合征患者的心律失常风暴。(8) 导管射频消融: 诊断为 Brugada 综合征, 有心律失常发作史或反复的 ICD 不恰当电击。

三、儿茶酚胺敏感性多形性室性心动过速 (catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia, CPVT)

CPVT 是心脏结构正常而对儿茶酚胺敏感的遗传性疾病。以双向形室性心动过速 (bVT) 为特征, 常表现为晕厥、心跳骤停和 SCD, 好发于年轻人。

CPVT 的发病率目前只是初步估计, 尚无系统的人群调查。国外文献报道 CPVT 发病率为 1/10 000。由于 CPVT 患者的静息心电图正常, 心脏影像检查也无显著特征, 导致很难评估人群中 CPVT 的发病率, 因此 CPVT 真正的发病率尚不清楚。近年来, 我国有散在关于 CPVT 的文献报道, 以男性为主^[31-32]。

目前已证实的 CPVT 根据致病基因不同分为两类: CPVT1 是常染色体显性遗传, 由心肌细胞兰尼丁受体 (RyR2) 基因突变引起; CPVT2 是常染色体隐性遗传, 较 CPVT1 少见, 与心肌细胞集钙蛋白 (CASQ2) 基因突变有关。只有 60% 的 CPVT 患者发现携带 RyR2 基因或 CASQ2 基因突变, 提示可能存在其他致病基因。

KCNJ2 是导致 Andersen-Tawil 综合征, 即 LQT7 的致病基因。Ank2 基因突变可导致 LQT4。近期研究发现, 携带 KCNJ2 或 Ank2 基因突变的患者临床可表现为儿茶酚胺介导的 bVT。目前还不清楚是这两个基因变异导致了类似 CPVT 表型, 还是特异的基因变异导致新的 CPVT 类型。

另一个新发现可能与 CPVT 有关的基因是 TRDN 基因, 编码 triadin 蛋白。研究者在 2 个有心律失常史和心脏猝死史的家族中证实了 3 个以隐性方式遗传的 TRDN 基因突变。此外, CALM1 基因编码钙调蛋白激酶, 在一个家系中发现一种突变与儿茶酚胺介导的心律失常发生共分离, 另外一种突变在 CPVT 散发病例中发现。中国人第一个基因诊断的是由香港学者报道^[33]。

(一) 临床表现

CPVT 患者首次发病通常在 10 ~ 20 岁, 典型表现为运动或情绪应激诱发的晕厥或猝死, 症状多出现在儿童早期。第一次晕厥出现的年龄与疾病的严重程度有明确的关系, 年龄越小, 预后越差。患者晕厥发作常被误诊为癫痫, 延误了 CPVT 的诊断。国外文献报道, 30% 的 CPVT 患者有运动有关的晕厥、抽搐和猝死家族史, 家族史有助于诊断 CPVT。

CPVT 主要见于儿童和青少年, 越来越多的学者认为 CPVT 是心脏结构正常的男性青年不能解释

的 SCD 的原因。在儿童中诊断 CPVT 很困难。当遇到可疑症状时,由于静息心电图或其他心脏检查对 CPVT 无效,运动心电图和 24 h 动态心电图对年轻、体力活动的儿童非常有用。曾经一度认为只有在 7~9 岁的儿童期才明显,但最近的研究表明首次发病年龄可以从婴儿期到 40 岁左右。

(二) 诊断

1. 符合以下任意 1 条,可诊断:(1) 年龄 < 40 岁,心脏结构,静息心电图无异常,不能用其他原因解释的由运动或儿茶酚胺诱发的 bVT 或多形性室性早搏或多形性室性心动过速(pVT)。(2) 携带致病性基因突变的患者(先证者或家庭成员)。(3) CPVT 先证者的家族成员在排除器质性心脏疾病,表现有运动诱发的室性期前收缩或 bVT 或 pVT。

2. 符合以下标准可诊断:年龄 > 40 岁,心脏结构和冠状动脉无异常,静息心电图正常,不能用其他原因解释的由运动或儿茶酚胺诱发的 bVT 或多形性室性早搏或 pVT。

CPVT 患者的静息心电图正常,偶尔心率低于正常范围。CPVT 的临床诊断主要依据运动激发试验、Holter 或植入式 Holter。当患者运动过程中出现室性期前收缩时,随着心率的增加心电图表现也越来越复杂:首先是出现单形性的室性期前收缩,紧接着可能出现多形态室性期前收缩和 bVT 或 pVT。Holter 监测、运动负荷试验或者植入式 Holter 均可提供关键信息帮助诊断 CPVT。

程序刺激对 CPVT 的诊断和预后均无价值,无论是否诱发 bVT 或 pVT。肾上腺素或异丙肾上腺素激发可以模拟 CPVT 心律失常发作,有助于不能进行运动试验检查的患者(如心肺复苏后或年龄较小的患者)的诊断。运动诱发的包括心房颤动在内的房性心律失常是 CPVT 的临床表型之一。

(三) 危险分层

目前尚无 CPVT 的危险分层标准。诊断 CPVT 前,患者发生过心脏骤停提示以后发生心律失常事件的危险性增高。同样,发病年龄越小预后越差。诊断 CPVT 后,未服用 β 受体阻滞剂尤其是纳多洛尔是再次发生心脏事件的独立预测因素。此外,运动试验时出现持续的复杂室性心律失常者预后差。CPVT 患者的基因型-表型关系已有初步认识:位于 RyR2 C 末端的突变和 N 末端的突变相比,发生非持续性 VT 风险增加(风险比 4.1, 95% CI 1.5 ~ 11.5, $P=0.007$)。以隐性方式遗传的 CPVT,携带纯合突变或复合突变者发病,而携带单个 CASQ2 杂

合突变的携带者则为健康个体。然而,也有临床调查显示单个 CASQ2 杂合突变也可能是室性心律失常的潜在易感因素。

(四) 治疗

1. 药物治疗

β 受体阻滞剂:CPVT 的首选治疗是选择无内在拟交感活性的 β 受体阻滞剂,同时限制运动。

纳多洛尔是一种长效 β 受体阻滞剂,适用于预防和治疗,并已证实临床有效。通常使用剂量较大(1~2 mg/kg),要求患者按时、按量服药。国外报道,在使用 β 受体阻滞剂的情况下,心律失常每年的发生率在 3%~11% 之间(8 年发生率为 27%)。我国市场缺乏纳多洛尔,多选择其他 β 受体阻滞剂如普萘洛尔或美托洛尔缓释片剂。患者在口服 β 受体阻滞剂的同时,应定期复查动态心电图和运动试验,明确发生心律失常前窦性心动过速的心率极限值,以便在日常生活中尽量避免心率增加到此值。动态心电监测和运动试验常可记录到无症状的室性早搏,完全抑制无症状室早有一定难度。若在运动试验中出现成对或连发室性早搏,表明再次发生室性心律失常事件的可能性大,建议调整治疗方案或加大 β 阻滞剂剂量。

维拉帕米:短期随访发现维拉帕米可以使一部分 CPVT 患者获益。在 β 受体阻滞剂治疗的基础上,维拉帕米可以降低室性心律失常的负荷,但是对维拉帕米的长期效益仍然存在争议。

氟卡尼:氟卡尼在少数 CPVT 患者中可明显降低其室性心律失常负荷。虽然还没有大型研究全面阐明氟卡尼的药物效应,目前认为在不能完全控制心律失常发作的情况下,氟卡尼是联合 β 受体阻滞剂治疗的首选药物。

2. ICD:如经优化的药物治疗无效、且不宜行 LCSD,可考虑植入 ICD,但患者必须继续接受最佳的药物治疗。在开始接受治疗前已经有心脏骤停史的患者植入 ICD 的同时应开始 β 受体阻滞剂或 β 受体阻滞剂联合氟卡尼治疗。最新文献表明,在 CPVT 患者中,ICD 恰当电击只有 32% 能够终止室性心律失常,且 ICD 治疗仅对 VF 有效,对 bVT/pVT 几乎无效^[34]

3. LCSD:小队列研究显示 LCSD 在减少心律失常事件方面有明显作用^[35-36]。虽然短期随访结果非常好,但是 LCSD 的长期效益仍需进一步研究。LCSD 能否取代药物治疗还需进一步研究,但是一个很有前景的治疗方法。

4. 射频消融:难治性患者发生双向室性早搏时可能会诱发 VF,射频消融可作为辅助治疗方法。目前关于射频消融的经验很少,本共识不涉及此项治疗。

(五)家族成员的评估

如果已有家庭成员检测到携带 CPVT 相关基因突变,应对其他家族成员(子女和父母)进行临床评估和基因检测,以发现有发生心律失常风险的未诊断的患者和无症状突变携带者,并进行治疗。基因筛查阳性的家庭成员即使运动试验阴性,也应接受 β 受体阻滞剂治疗。

(六)CPVT 治疗方案的建议

1. 所有 CPVT 的患者都应遵循下列生活方式:
(1)限制或避免竞技性体育运动。(2)限制或避免强烈活动。(3)避免精神紧张。

2. 所有有症状的 CPVT 患者都应使用 β 受体阻滞剂。

3. 致病基因突变携带者但无临床表现(隐匿性阳性突变患者)可以应用 β 受体阻滞剂。

4. β 受体阻滞剂联合氟卡尼:在单独服用 β 受体阻滞剂的情况下,确诊 CPVT 的患者仍反复发生晕厥或 bVT/pVT。

5. 植入 ICD:已确诊 CPVT 的患者,尽管接受了最佳药物治疗和(或)LCSD,仍有心脏骤停、反复晕厥或 bVT/pVT。

6. 无症状的 CPVT 患者不推荐 ICD 作为独立治疗方法。

7. LCSD:确诊 CPVT,在单独服用 β 阻滞剂的情况下,仍反复发生晕厥或 bVT/pVT,或有数次 ICD 恰当放电记录;不能耐受 β 受体阻滞剂或有 β 受体阻滞剂禁忌证。

四、短 QT 综合征(short QT syndrome, SQTs)

2000 年提出 SQTs 的概念,QTc < 330 ms,高尖 T 波,T 波波峰到 T 波末端时限非常短。轻者无临床症状,室性心律失常发作时导致晕厥,重者发生 SCD。SQT 患者中心房颤动常见。临床首发症状较早,儿童期即可发病,可能是婴儿 SCD 的原因之一。

SQTs 是一种少见的离子通道病。我国在 1994 年傅勇等报道 1 例^[37]。2000 年 Gussak 等^[38]提出 SQTs 与心房颤动和 VF 间存在关联。之后越来越多的报道确认了这一关联性。共报道约 60 余例患者,可见 SQTs 实为少见。SQTs 报道的有关基因变异,均位于 3 个编码钾离子通道的基因(KCNH2、KCNQ1 和 KCNJ2);奇怪的是,这 3 个基因亦与 3 种

LQTS 的亚型相关联(分别是 LQT1、LQT2 和 LQT7)。不同的是在 LQTS 中基因的突变导致的是相应蛋白的功能缺失,而 SQTs 则是功能亢进。已有报道 SQTs 也可有位于 L 型钙通道的 α 和 β 亚基(CACNA1C 和 CACNB2)的突变。通常,携带这 2 个基因变异的患者,自发或在 I 类抗心律失常药物激发下出现 I 型 Brugada 综合征的心电图征象。

(一)临床诊断

1. QTc ≤ 330 ms,则诊断 SQTs。

2. QTc < 360 ms,且有下列之一或多个情况,可诊断 SQTs:带有致病突变、SQTs 家族史、年龄 ≤ 40 发生猝死的家族史,无器质性心脏病发生过 VT/VF 的幸存者。

SQTs 的诊断仍有争议,其焦点在于如何确定诊断的 QTc 低限分界值。用 Bazett 公式校正的 QTc 是非线性的,心率过快或过慢时可高估或低估 QTc 值,因此应避免在心动过速或过缓的情况下计算 QTc 值。

Gollob 等^[39]提出的评分诊断方案尚未被采纳。此方案类似于 LQTS 的 Schwartz 评分,使用了若干临床标准,包括 QTc 间期的分级评分以及临床表现和基因结果。

专家组建议将 QTc ≤ 330 ms 作为诊断标准。Gollob 等^[39]在其诊断性评分中,也将 330 ms 这一临界值作为最重要的权重因素。该 QTc 值低于正常值的 2 个标准差(男性 350 ms,女性 365 ms)。

(二)治疗

持续性 VT/VF 的 SQTs,应植入 ICD。由于高大 T 波可引起 ICD 误判,导致不当电击,因此需设定适当的 ICD 程序。奎尼丁能延长 QT 间期,可能有效。但有报道其 QT 延长作用只在带有 KCNH2(I 型 SQTs)突变的患者中才较为显著。其他抗心律失常药物,包括 III 类抗心律失常药物如索他洛尔,对于 I 型 SQTs 患者 QTc 的延长作用较差,但可能其他亚型中有效。

由于缺乏心脏骤停的独立危险因素(包括晕厥),SQTs 的一级预防尚无最佳策略。虽然凭经验 QTc 间期越短则风险越高,但尚无研究证据支持这一假设。对一组有症状与无症状短 QT(QTc < 360 ms)患者的研究,提示 QTc 是心律失常的唯一危险因素。

奎尼丁有望在心跳骤停的一级预防中起一定作用,但现有数据仍有限,尚需大规模队列研究确认。可确定的是,不支持对无症状患者植入 ICD。只有

当 SQTS 患者有明确的 SCD 家族史且猝死者中至少有人伴有 QTc 缩短时,才能考虑 ICD 的植入。

治疗建议:(1)SQTS 并伴有下述症状者,推荐植入 ICD:心脏骤停的幸存者和(或)有自发性持续性 VT 的证据,伴或不伴晕厥。(2)无症状的 SQTS,并有 SCD 的家族史,可考虑 ICD 治疗。(3)无症状的 SQTS,若有 SCD 家族史,可考虑应用奎尼丁。(4)无症状的 SQTS,若有 SCD 家族史,可考虑应用索他洛尔。

五、早复极综合征

早复极综合征心电图特征为 2 个或更多相邻导联 J 点和 ST 段抬高。胸前导联早复极改变被认为是一个良性改变,但是近期的病例对照研究发现,部分下壁和(或)侧壁的早复极心电图改变与特发性 VF 相关。此外,流行病学研究证实,无论是作为导致猝死的直接原因或者与其他心脏疾病的协同原因,早复极与心律失常死亡相关。

1%~13% 的普通人群和 15%~70% 的特发性 VF 患者可发生下壁和(或)侧壁导联早复极,这种情况在儿童更为普遍。男性更容易出现早复极心电图改变,超过 70% 有早复极心电图表现者是男性。男性从青年到中年,早复极心电图改变的发生率逐渐下降,这表明激素水平会影响早复极的存在。早复极心电图改变亦多见于热爱体育运动的年轻人、运动员和非裔美国人。此外,早复极心电图改变还与高迷走神经张力、低温、高钙血症、心动过缓、QRS 时限延长、短 QT 间期和左心室肥厚等有关。Brugada 综合征和早复极综合征的心电图表现有重叠。有报道,11%~15% 的 Brugada 综合征患者合并有下壁和侧壁导联早复极^[40]。SQTS 患者中早复极现象也很常见,很多有早复极或早复极综合征的患者虽不能诊断为 SQTS,但其 QT 间期相对较短。

早复极的遗传学基础主要是基于对早复极和特发性 VF 的家族发生 SCD 的观察。家族性早复极主要是通过常染色体显性遗传且不完全外显。通过候选基因的方法对有早复极的特发性 VF 患者进行研究,发现了一个 KCNJ8 突变,它编码一个构成孔隙的 ATP 敏感性钾离子通道亚基^[41]。L 型钙离子通道基因突变,包括 CACNA1C、CACNB2B、CACNA2D1 以及引起 SCN5A 基因的功能缺失的突变也与特发性 VF 和早复极相关。鉴于早复极在一般人群中的高发生率,推测其可能也是一种多基因遗传病并且受非遗传因素的影响。最近,对欧洲的 3 个独立人群全基因组荟萃分析发现 8 个位点与早

复极相关,位于 KCND3 基因上的 SNP 与早复极有较强的相关性,该基因主要编码瞬时外向的钾离子通道(Kv4.3 通道)^[42]。

(一)临床表现

威胁生命的心律失常通常是早复极综合征的首发临床表现。早复极综合征的患者在发生 VF 之前 J 点抬高的幅度往往显著增加,且 VF 容易发生在短-长-短周期现象之后。在一组对中年人群的长期随访研究中,在早复极和无早复极的入选人群中,生存曲线在 50 岁以后出现偏离,说明一些其他诱因,如急性缺血事件可能会增加具有早复极心电图表现者发生心律失常性猝死的风险。

(二)诊断

由于临床上早复极心电图检出率较高,因此我们推荐慎重诊断早复极综合征。有心电学证据的特发性 VF/多形性 VT 复苏后的患者,如 12 导联心电图上有早复极改变,可被诊断为早复极综合征。同样的,尸检无阳性表现的 SCD 患者,如生前心电图上有早复极的改变,在排除 Brugada 等疾病后也可诊断为早复极综合征。需要强调的是,对于 VF 的幸存者,要进行包括超声心动图、冠状动脉血管造影、磁共振成像(MRI),乃至心内膜活检在内的检查以尽可能的排除其他原因引起的 VF。此外,还应通过药物激发试验等手段除外 Brugada 综合征等其他遗传性心律失常。目前没有相关的手段可以诱发早复极的表现。需要强调的是,对于携带早复极综合征致病基因,且心电图上有早复极表现的无症状患者和那些具有典型心电图改变的早复极综合征患者的亲属,需警惕其可能会进展为早复极综合征。

早复极综合征的诊断建议:(1)不明原因的 VF/多形性 VT 复苏后的患者,标准 12 导联心电图上连续 2 个或 2 个以上的下壁和/或侧壁导联上出现 J 点抬高 ≥ 1 mm。(2)尸检无阳性发现的 SCD 患者,生前标准 12 导联心电图上连续 2 个或 2 个以上的下壁和(或)侧壁导联出现 J 点抬高 ≥ 1 mm。(3)标准 12 导联心电图上连续 2 个或 2 个以上的下壁和(或)侧壁导联上出现 J 点抬高 ≥ 2 mm。

(三)危险分层

虽然心电图上具有早复极表现者发生 VF 的概率是普通人群的 3 倍,但是由于 VF 在普通人群中的发生概率很小,所以其整体的危险性微不足道。目前尚无经证实的识别“高危”J 波的方法。有限的研究提示,J 波抬高的幅度有一定预测价值。无论是顿挫形还是切迹形 J 波,抬高 ≥ 0.2 mV 者在普通

人群中都比较少见,值得警惕。此外,与病因明确的长QT综合征患者相比,特发性 VF 患者 J 波抬高的幅度更高和分布的导联更广。

(四) 治疗

1. 对于既往有心脏骤停病史的长QT综合征患者推荐植入 ICD。

2. 异丙肾上腺素对于抑制长QT综合征患者的电风暴有效。

3. 对于已经植入 ICD 的长QT综合征患者,奎尼丁可作为二级预防措施抑制 VF。

4. 对于有晕厥的长QT综合征患者的家族成员,如其心电图上有至少 2 个下壁或侧壁导联 ST 段抬高 ≥ 1 mm 可考虑植入 ICD。

5. 对于有高危心电图表现(J 波振幅高,水平型或下斜型 ST 段抬高),有明确的猝死家族史的无症状患者,无论有无致病基因突变,也可考虑植入 ICD。

6. 对于只有长QT心电图表现的无症状者不推荐植入 ICD。

对于确诊长QT综合征的患者,推荐植入 ICD。如 ICD 无法施行,建议长期口服奎尼丁。对于长QT综合征合并电风暴的患者,静脉应用异丙肾上腺素非常有效。

(五) 家族成员筛查

不推荐对于无症状的长QT综合征家族成员进行相关筛查。

六、进行性心脏传导障碍性疾病 (progressive cardiac conduction disease, PCCD)

PCCD 是一种病因不明的以心房和心室内传导系统异常为特征的疾病,心电图表现为房室结及室内传导时间的延长,可致严重的心脏节律异常并危及患者生命。最常见的形式是由于心脏传导组织原发性退行性变引起的,与遗传因素有关,称为 Lenègre 病,另外一种形式病理及临床特征完全相同,但中老年发病,遗传倾向相对不明显者,称为 Lev 病;对临床鉴别困难者,可统称为 Lenègre-Lev 病。心脏传导异常可以单独存在,也可伴有先天性心脏病如室间隔缺损或心肌病,合并器质性心脏病者常诊断为器质性心脏病合并心脏传导障碍。年龄增大在发病过程中起重要作用

(一) 临床表现

对本病的发病年龄和临床表现尚没有系统的认识。遗传性 PCCD 以常染色体显性遗传为主。临床并不少见,但由于已经出现双束支阻滞及其他心电

图异常的患者,可以无任何症状,也常不就医,而发展为高度及三度房室阻滞并出现明显症状的只是其中部分患者,因此本病的发病率很难精确统计。发病期有 3 个危险阶段:新生儿期、青春期和中年期。发病越早的患者传导功能障碍也较严重,新生儿就已发病者可引起新生儿猝死。本病患者中男性多于女性。国内报告发病情况与国外相似,除发现传导阻滞外可合并窦房结病变及心房肌病变导致心房颤动的病例^[43-45]。

遗传学背景:常见的相关基因(指 $>5\%$ 的患者中出现该致病基因的突变)是钠通道 SCN5A (可合并 Brugada 综合征)、TRPM4 钙激活通道基因(有心脏结构异常的患者)和 LMNA (合并扩张型心肌病和心力衰竭)基因; NKX2.5、TBX5 和 GATA4 基因突变可伴随着先天性心脏疾病,如室间隔缺损等; PRKAG2 基因突变的携带者也可能出现糖原累积病和肥厚型心肌病表现,应予鉴别。

(二) 诊断

诊断标准:年龄 <50 岁者出现无明确原因的进行性心脏传导异常,心脏结构正常且无骨骼肌肌病,有 PCCD 家族史者有助于诊断。

主要依据病史、家族史和 12 导联心电图等临床资料进行诊断。二维超声心动图或其他影像方法如心脏 MRI 可确定先天性心脏病和(或)潜在的心肌疾病。对不伴有结构性心脏病的早发性 PCCD,尤其是有传导异常、心脏起搏器植入或猝死阳性家族史者应考虑进行 PCCD 相关的基因检测,目的基因检测应作为单纯性 PCCD 或者伴随结构性心脏病 PCCD 诊断过程的一部分,尤其对有 PCCD 家族史的患者。

本病诊断过程中尚需考虑以下问题。

1. 发病特征:发病年龄偏低,常在 40 岁前心电图检测出右束支传导阻滞,甚至在新生儿和儿童时期出现传导障碍,并随年龄增长而进行性加重。可有明显的家族史,呈家族聚集性倾向。

2. 心电图特征:最初心电图改变常为右束支传导阻滞,此后传导阻滞进行性加重,逐步进展为双束支阻滞和三度房室传导阻滞,或右束支阻滞的 QRS 波时限逐渐增宽,少有合并双结病变者。出现这些特征时,应尽早做出诊断。PR 间期进行性延长是心电图的另一特征。

3. 临床特征:在单束支及双束支传导阻滞阶段,多无临床症状。当发生高度和三度房室传导阻滞时,可能突然出现脑缺血症状,发生黑矇、晕厥,

甚至猝死等。

4. 排除其他心血管疾病: Lev 病发病年龄偏大, 可合并心脏瓣膜病变。

(三) 危险分层

与双分支阻滞相关的一度房室传导阻滞或有症状的高度房室传导阻滞猝死率有所增高; 永久性或暂时性三度房室传导阻滞及有晕厥发作的患者猝死率明显增高。对具有上述特征的确诊患者, 均应考虑置入心脏起搏器, 因此, 对本病的起搏指征要宽于国际指南中其他病因引起的心脏传导阻滞。

目前没有基于基因型的危险分层, 一些相关的基因突变也与心力衰竭和(或)心脏外的表现, 如骨骼肌病有关, 具有遗传病特征者就可确诊。具有 LMNA 突变的患者植入心脏起搏器之后, 仍可出现恶性心律失常和猝死, 需要早期 ICD 治疗。

(四) 治疗

本病的初期或早期, 可能仅有右束支阻滞或合并左前分支阻滞, 不引起明显的血液动力学异常, 无特异性的药物治疗方法, 不需治疗。当患者合并其他类型心律失常, 需要应用抗心律失常药物时, 应注意药物对心脏传导系统的影响, 宜从小剂量开始, 必要时予起搏保护。血管紧张素转换酶抑制剂/血管紧张素 II 受体拮抗剂、他汀类药物和醛固酮受体拮抗剂可能抑制心肌纤维化进程, 但疗效不确定。病情进展迅速的患者可试用激素治疗。

PCCD 起搏器治疗的建议。

1. 对于下列情况的 PCCD 患者推荐置入永久性心脏起搏器: (1) 间歇性或永久性三度或高度房室传导阻滞。(2) 有症状的二度 I 型或二度 II 型房室传导阻滞。

2. 存在双束支传导阻滞的患者, 无论有无一度房室传导阻滞, 安装心脏起搏器可能有益。

3. 有核纤层蛋白 A/C 基因突变的有左心室功能不全患者, 不论有无短阵 VT, 植入 ICD 可能有益。

(五) 家族成员筛查

建议对患者的家族成员进行临床和基因检测综合评估, PCCD 基因突变阳性者的家族成员应进行系统的分层筛查, 首先对一级家族成员进行充分检查, 而后对其亲属进行基因分型, 确定哪些家族成员不可能患 PCCD。

七、不明原因的心脏骤停: 特发性 VF

心脏骤停存活者, 无明确病因, 采用已知的方法又无法查明, 称为特发性 VF。

在心脏骤停幸存者 CASPER 注册中^[46], 排除明

显的冠心病及结构性疾病, 经过进一步的综合评估后, 仍有 44% 的患者未被确诊。目前还没有其他特发性 VF 系统数据的研究。

(一) 诊断

CASPER 登记数据表明, 经仔细的临床评估, 那些所谓没有发现心脏结构异常(超声心动图显示心脏结构功能正常, 无冠状动脉疾病的证据, 以及心电图正常)的心脏骤停中存活者超过一半的病例能够发现一种病因。对于这组患者, 分级逐步筛查的方法可提高疾病的诊断率: (1) 心电图、信号平均心电图、遥测监控; (2) 影像学检查(如 MRI); (3) 激发试验: 运动负荷试验、药物激发试验(肾上腺素、普鲁卡因胺); (4) 电生理检查和电压标测; (5) 心室肌活检; (6) 靶基因检测。通过对不明原因猝死综合征的病例及其亲属的评估, 也能得到相似的诊断率。

当临床评估无定论或提示可能为离子通道病不完全外显时, 可以考虑基因检测诊断。以下这些因素可能有助于诊断: (1) 年龄; (2) 性别; (3) 发生心脏骤停时的活动状态(比如休息、运动、激动或者听觉刺激)。早发猝死的家族史可能会增加遗传性疾病的可能性。特发性 VF 患者基因筛查的诊断率差异很大。研究发现 J 波能够预测特发性 VF 患者远期 VF 复发^[47-48], 但 J 波的意义还需要大样本的前瞻性研究进一步证实。

特发性 VF 诊断的建议: 心脏骤停复苏后, 尤其是记录到 VF 的患者, 并且通过临床评估排除了心脏、呼吸、代谢及中毒病因。

特发性 VF 评估的建议: (1) 临床上怀疑患者和(或)家庭成员为某种遗传性疾病时, 基因检测有助于特发性 VF 诊断。(2) 对于那些临床评估后排除遗传性心律失常疾病的特发性 VF 患者, 无需进行基因筛查。

(二) 治疗

由于发病机制不明, 所以特发性 VF 的治疗是经验性的建议植入 ICD。应用奎尼丁或联合胺碘酮可能有效。对反复发作及治疗困难的特发性 VF 患者, 可以对引起 VF 的室性早搏进行浦肯野电位导管消融^[49-50]。

特发性 VF 治疗干预的建议: (1) 诊断为特发性 VF 的患者, 推荐植入 ICD。(2) 诊断为特发性 VF 的患者, 已植入 ICD, 或有 ICD 植入禁忌证或拒绝 ICD 植入时, 在电生理检查指导下或根据经验, 可考虑应用奎尼丁抗心律失常。(3) 诊断为特发性 VF 的患者, 并伴有单形性室性早搏, 植入 ICD 的同时,

可考虑对诱发 VF 的室性早搏进行浦肯野电位消融术。(4)如果特发性 VF 患者的一级亲属表现为不明原因的晕厥,通过检查未能发现相应疾病,经过与患者充分沟通后可考虑 ICD 植入。

(三)家族成员的筛查

对特发性 VF 幸存者家族成员的筛查经验有限。可以采用类似于在不明原因猝死综合征(sudden unexplained death syndrome, SUDS)家系成员筛查使用的无创诊断方案。对 SUDS 患者家庭,应优先评估那些突变携带者或有先兆症状(例如心源性晕厥)的亲属。在特发性 VF 家庭中,年轻成员即使最初评估正常,也要定期再评估,因为某些患者可能仅在年老时才出现症状,而且某些疾病的外显有年龄相关性。如果家族成员开始出现症状或者家庭成员中又出现了猝死可疑病例,都应该进行再评估。对于不明原因晕厥的特发性 VF 患者一级亲属,经过充分评估仍不能确定诊断时,应考虑使用植入式循环记录仪进行评估。

对特发性 VF 家族成员评估的建议:(1)推荐对所有特发性 VF 患者的一级亲属进行心电图、运动负荷试验和超声心动图评估。优先对有心悸、心律失常或晕厥病史的一级亲属进行评估。(2)对于年老时才表现出症状和(或)体征的特发性 VF 患者,应对其年轻的家族成员进行临床随访评估。(3)特发性 VF 患者的一级亲属应用动态心电图、信号平均心电图、心脏 MRI 以及 I c 类抗心律失常药物激发试验进行评估。(4)特发性 VF 患者一级亲属亦可考虑应用肾上腺素试验进行评估。

八、不明原因 SCD

不明原因 SCD 包括 SUCS 和不明原因婴儿猝死(sudden and unexpected infant death, SUDI)。SCD 往往由获得性心脏病造成,如急性心肌缺血、扩张性心肌病心力衰竭,这些情况下病因是明确的。不明原因 SCD 是指在排除了一系列可能病因后的 SCD;心律失常猝死综合征(sudden arrhythmic death syndrome, SADS)是指在进行了尸检和毒理学检查后,排除了非心脏性病因、心脏的形态完全正常的 SCD。在东南亚,男性青年 SCD 又称作 SUDS 以及不可预料的夜间猝死综合征(SUNDS)。婴儿猝死综合征(SIDS)或 SUDI,是指年龄 < 1 岁,病因不明的猝死。

(一)诊断

不明原因 SCD 的诊断理论上首先取决于尸检和毒理学检查,以排除非心脏性病因。然后必须进

行心脏病理学及详细的组织病理学检查以排除 SCD 的明确病因。通过病理学检查可以确定遗传性结构性心脏病如肥厚型心肌病,遗传性结构性心脏病应评估家族成员。留取合适的组织,用于 DNA 提取和目的基因检测。最好在有遗传学背景的心脏病学专家的支持下,以便提高诊断的准确率及指导家族成员的评估。在不少病例中,将病理学检查结果作为死亡原因有些模棱两可,比如:无组织学改变的肥厚型左心室肥厚,主动脉瓣二瓣化畸形,或无心肌缺血证据的冠状动脉异常。这些仍要视为原因不明,因为对其家族的评估仍可发现相当数量的心律失常综合征。因此,对死亡原因仍然不明者,应进行更细致的研究。收集死前病史或心脏检查结果可能提供一些线索,但死前心电图正常并不能排除心脏遗传性疾病,尤其是家族中有被诊断为 Brugada 综合征的患者。分子尸检-基因检测可使 35% 的病例获得明确诊断。这对明确 SUDI 的死亡原因也有益,因为在死后的基因检测中,估计有 10% 的 SIDS 心脏离子通道病基因发生了突变。

1. SUDS 诊断的建议:(1)将不明原因猝死发生在年龄 > 1 岁的患者称作 SUDS。(2)将病理及毒理学评估为阴性的 SUDS 死亡称作 SADS。

2. SUDI 诊断的建议:将不明原因猝死发生在 < 1 岁的患者,并且病理及毒理学评估为阴性时称作 SUDI。

3. SUDS 评估的建议:(1)收集所有 SUDS 患者的个人史、家族史以及猝死时的环境资料。(2)所有诊断为 SUDS 的患者进行心脏病理检查以排除存在结构性心脏病的组织学改变。(3)收集所有 SUDS 患者的血液和(或)合适的组织进行分子尸检/死后基因检测。(4)针对 SADS 的分子尸检/死后基因检测对所有 SUDS 患者均适用。

4. SUDI 评估的建议:(1)收集所有 SUDI 患者的个人史、家族史以及猝死时的环境资料。(2)收集所有 SUDI 患者的血液和(或)合适的组织进行分子尸检。(3)针对 SADS 的分子尸检/死后基因检测适用于所有 SUDI 患者。(4)诊断为 SUDI 的患者,尸检时应由心脏病理专家评估以排除存在结构性心脏病的组织学改变。

(二)处理

一旦确诊 SUDS,进一步的处理就是评估家族成员。

1. SUDS 家族成员治疗干预的建议:(1)当 SUDS 患者分子尸检中发现有增加猝死风险的致病

基因突变时,建议对 SUDS 患者的一级亲属进行基因筛查。(2)所有与 SUDS 患者有血缘关系的一级亲属应检查静息心电图、高位右心导联心电图、运动负荷试验和超声心动图。基因突变携带者,有心悸、心律失常、晕厥病史的亲属应当优先评估。(3)年轻 SUDS 患者的家庭成员可能在较年老时才现出症状和(或)体征。因此,对 SUDS 患者的年轻家庭成员进行随访评估,如果再次出现 SUDS 或 SUDI 事件,则对所有家庭人员重新进行临床评估。(4)对 SUDS 一级亲属应该检查动态心电图、信号平均心电图、心脏 MRI、I c 类抗心律失常药物激发试验。(5)可以考虑输注肾上腺素对 SUDS 患者一级亲属进行评估。

2. SUDI 家族成员治疗干预的建议:(1)当 SUDI 患者分子尸检中发现了致病基因突变时,无论是否与猝死高风险相关,建议对 SUDI 患者的一级亲属进行基因筛查。(2)对有遗传性心脏病史或 SUDS 或 SUDI 死亡家族史的 SUDI 患者的一级亲属,应采用静息心电图、运动负荷试验等方法评估。有心律失常或晕厥病史的一级亲属应当优先评估。(3)具有遗传性心脏病或 SUDS 或 SUDI 死亡家族史的 SUDI 患者的年轻家庭成员,可能在年龄较大时才出现疾病的症状和(或)体征。因此,对 SUDS 患者家族中的年轻成员进行随访评估。如果家族中再出现 SUDS 或 SUDI 事件,应对所有家庭人员进行再次评估。(4)对于 SUDI 患者一级亲属可以作静息心电图和运动负荷试验进行评估。

(三)家族成员筛查

在 SADS 或不明原因过早猝死(年龄 < 50 岁)的一级亲属进行心脏评估时,达半数家庭有心脏遗传性疾病,如心律失常综合征(尤其是 LQTS, Brugada 综合征和 CPVT),偶尔也能发现轻度的难以发现的心肌病(特别是致心律失常性右室心肌病)。我国研究表明,部分 SUDS 与 KCNQ1、KCNH2、KCNE1、KCNE2 和 SCN5A 上的基因变异有关^[51-52]。如未进行尸检,则需要在家族中进行其他病因的诊断包括心肌病和家族性高胆固醇血症。评估的策略分阶段性进行,先行无创检查,如无法确诊,再行有创检查。家族成员中患病可能性较大的是有晕厥或抽搐的成员以及突变基因携带者。调查方案包括个人史、家族史、猝死家族史、静息心电图、运动心电图、信号平均心电图、24 h 动态心电图和超声心动图;如需要还可进行钠通道阻滞剂和(或)肾上腺素激发试验及心脏 MRI。信号平均心电图和

动态心电图对诊断的价值最低。静息和运动心电图, I 类抗心律失常药物激发试验和心脏影像最有诊断价值。回顾性尸检诊断可能有助于家族中疾病的诊断。

对 SUDI 家族成员的调查是基于个案,目前缺乏数据。分子尸检表明,离子通道病在 SIDS 中的发生率低于 SUDS,散发性遗传病更可能是导致婴儿猝死的原因。因此,对其一级亲属的临床评估的阳性率明显低于 SUDS。然而,如果分子尸检结果阳性,具有 SUDI、SUDS 或早年发生不明原因猝死或者有遗传性心脏病的家族史,则检测阳性率可能增加,家族评估也就更有价值。

和 SUDS 者一样,对 SUDI 患者的亲属如为特异基因携带者或有先兆症状应进行优先评估。对 SUDS 患者家族中的年轻成员需定期重新评估,因为即使初次评估结果正常,也可能在年龄较大时出现症状,某些疾病具有与年龄相关的外显性。如果家庭其他成员中出现症状,或者又出现可疑猝死病例时,应进行重复评估。

九、遗传性原发性心律失常综合征 ICD 治疗注意事项

遗传性心律失常是目前导致 20 ~ 40 岁年轻人猝死的主要原因,ICD 是预防遗传性心律失常猝死的主要措施。遗传性心律失常患者以儿童和青年多见,他们使用 ICD 的时间较长,需多次更换装置;而且体型小、处于不断生长发育阶段,电极导线可能断裂或由于患者身体发育而拉伸,因此需要进行长期的计划。心律失常发病特点各有不同,植入 ICD 后不能千篇一律应用相似的流程,另外 ICD 植入后更不应摒弃其他治疗。遗传性原发性心律失常综合征 ICD 治疗的需注意的问题如下。

1. 选择长寿型 ICD:文献报道 LQTS 患者植入 ICD 的平均年龄 < 40 岁,以往 ICD 的使用寿命多为 4 ~ 5 年,终其一生需要数个 ICD。更换次数多,经济负担重,增加手术相关并发症,特别是心脏置入装置感染。

2. 选择多路径植入:大多数成人 ICD 脉冲发生器均采用皮下埋藏,但是体型瘦小的儿童皮下埋藏则容易发生囊袋破损,可考虑胸大肌下埋藏。体质量 15 kg 以下的患者,ICD 植入较困难,特别是 ICD 除颤电极的放置,可经心外膜置入除颤电极,并将电极围绕在心包周围;另外一种方法就是将电极通过荷包缝合置入心室壁,脉冲发生器放在腹部。

3. 遗传性心律失常发生 VT/VF 的机制不同,

其 ICD 设置不同。

LQTS: LQTS 患者发生晕厥或猝死的心律失常主要是 TdP, TdP 的心室率为 160 ~ 240 次/min (平均 220 次/min), QRS 波振幅与形态围绕等电位线扭转, 5 ~ 20 个心动周期主波围绕基线扭转 1 次, 多数能够自行终止。心室的短阵快速刺激较难终止 TdP。对 LQTS 患者 ICD 的设置应注意: (1) 不宜设置太多抗心动过速起搏 (anti-tachycardia pacing, ATP), ATP 对 TdP 无效。(2) 电击诊断时间适当延长, 让多数 TdP 自行终止, 减少 ICD 的不适当治疗。(3) LQTS3 患者 T 波延迟出现, LQT1 的 T 波振幅高大, 这种特点使 T 波容易在起搏器设定的心室后感知不应期之后出现, 从而发生过度感知, 导致 ICD 双重计数, 针对这种状况调整心室感知后的感知延迟衰减或调整感知灵敏度及不应期, 以规避 ICD 的 T 波过感知。(4) 充分应用 β 受体阻滞剂, 减少交感激活事件, 尽量减少放电, 尤其是清醒状态的放电, 避免引发交感风暴。

CPVT: CPVT 的发作与交感激活密切相关, 虽然 ICD 能降低 CPVT 患者的死亡率, 但植入 ICD 后需要注意: (1) ATP 无效: 因为 CPVT 的发生机制并非折返, 因此 ATP 不能终止 CPVT 患者的 VT 发作, 并且不适当发放 ATP 会加速室性心律失常频率, 使血液动力学恶化。因此, CPVT 患者尽量少设置或不设置 ATP 治疗。(2) ICD 电击导致的疼痛可增加交感神经张力, 进一步诱发心律失常风暴, 导致 ICD 反复放电甚至死亡, 因此, 尽量减少电击, 告知患者有症状时即刻静息, 并延长 FVT/VF 诊断时间, 使心律失常尽可能自行终止。(3) 加强药物治疗: β 受体阻滞剂和钙拮抗剂。

SQTS: SQTS 发病率低, 但猝死率高, 目前预防 SQTS 猝死的主要措施也是 ICD, 但文献报道 SQTS 患者易发生 ICD 双计数, 导致不适当放电。其原因主要是因为 SQTS 患者在心室的某一部分 T 波振幅较高, 甚至超过 R 波振幅, 导致心室过感知 T 波。其处理办法是调整 ICD 心室感知状态, 但如果局部心肌感知到的 T 波振幅高于 R 波振幅, 则调整感知灵敏度不能解决问题, 需变换植入电极的位置, 因此, 医生在给 SQTS 患者植入 ICD 电极后需描记心内电图, 测量 T 波振幅及 T/R 振幅比值。

总之, 遗传性心律失常中的 LQTS、SQTS、Brugada 综合征、CPVT、致心律失常性右室心肌病均有导致猝死的风险, 对于高危患者植入 ICD 是降低此类患者猝死的有效措施, 但遗传性心律失常患者

在应用 ICD 时, 需根据心律失常的性质设置 ICD 工作参数, 加强药物治疗, 减少不适当放电。

十、开设遗传性心律失常门诊

对疑似遗传性心律失常的家庭应多学科进行评估和治疗。遗传性心律失常患者或亲属的首发表现常常是突发致命的心律失常、心脏骤停或 SCD。一般情况下, 出现遗传性心律失常以及接下来的遗传检测对患者和家庭将产生重大的医疗及社会心理影响。有遗传性心律失常症状或遗传检测结果阳性会完全改变患者生活, 并且患者与其家庭常常会面临如下问题: 疾病是否会遗传给他们的后代、能否参加体育运动、无法投保以及就业限制。遗传性心律失常门诊最重要的作用是为那些先证者突然死亡的家庭提供帮助, 进行专业评估, 对家庭成员提出合理的诊断与治疗建议; 对确诊或疑似遗传性心血管疾病、具有潜在 SCD (SUDS/SUDI) 风险的患者 (先证者) 与一级亲属进行专业评估。

资源合理、结构良好的遗传性心律失常 (或遗传性心血管疾病) 门诊可改善疑似遗传性心律失常和 SCD 的诊断率。可对患者和家庭进行全面评估、更有效应用检测方法和治疗, 并随时提供广泛的医学、遗传学和社会心理学等方面的专业性指导。建立遗传性心血管疾病门诊非常必要, 不仅是对初诊时的评估, 也始终贯穿于遗传性心脏疾病所引起的医学、遗传学和社会问题的各个方面。对发生 SUDS 事件的家系明确遗传性心脏病的调查步骤见图 3。

遗传性心律失常门诊有不同的运营方式, 但该门诊成功的关键不仅包括精通医疗、护理和遗传学的专家, 还包括一个具有运营和物流专业知识的专职协调员, 与团队其他成员及时沟通。理想的遗传性心律失常门诊的人员和 workflows 见图 4。主要工作人员包括: 临床协调员, 负责患者选择、病案收集与整理、为患者和家庭成员预约看病时间以及帮助其解决保险相关问题。对患者和家庭成员的初诊可由专业护士和遗传学咨询师完成。这不仅包括收集病史, 还要建立家系谱、收集并整理影像资料、病理样本和尸检报告的检测结果以及之前的遗传学检测结果。医师通常是熟悉遗传性心律失常和医学遗传学知识的临床心脏科医师或电生理学医生, 或是对心律失常感兴趣的医学遗传学专家并有临床电生理学医生支持。需要注意的是, 许多疑似遗传学心律失常的症状可能是其他获得性疾病或遗传性心脏病所引起的。如果遗传性心律失常诊所是遗传性心脏病门诊的一部分, 可能现场就有心肌病专家, 否则应

与这类专家随时保持联系。医师团队将了解患者常规用药、病案回顾、解释检测结果,进行诊断并制定出治疗方案。在对某些家庭的评估中可能包括对家庭成员的尸检,因此要有心脏病理学家的参与。

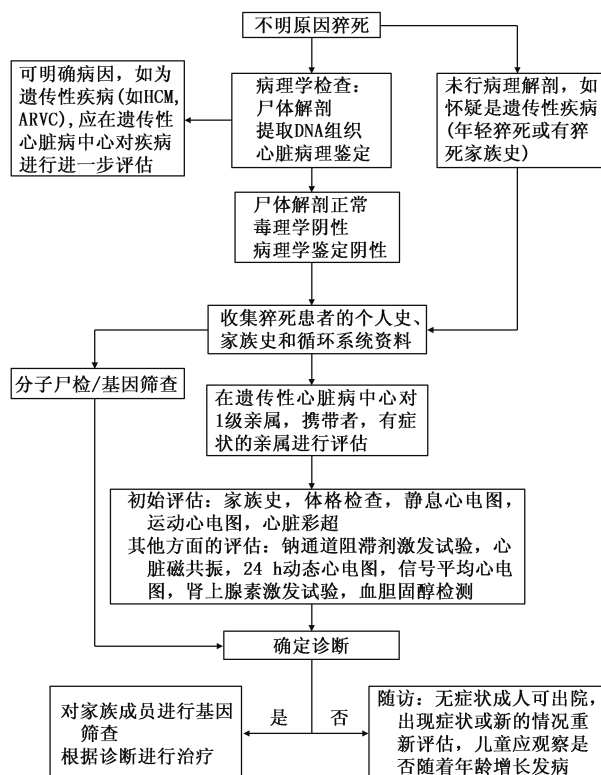


图3 发生不明原因猝死事件家系的遗传性心脏病的调查步骤

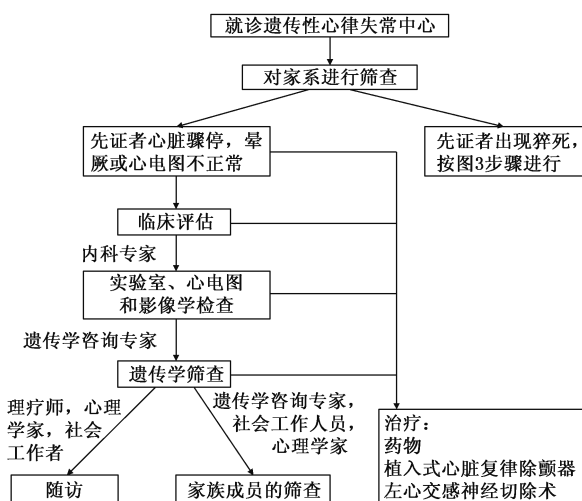


图4 遗传性心律失常疾病家族成员的筛查流程和人员分配

遗传性心律失常患者的管理包括对遗传性检测的适应证、类型和结果的判断,对患者和家庭遗传学检测的结果进行分析。遗传学检测的结果与确诊遗传性心律失常类型密切相关,特定的突变可能对治

疗产生影响。遗传检测最有争议的是检测结果对家庭其他成员的意义、不确定意义变异的影响、镶嵌现象、亲子鉴定和亲缘关系的相关问题。必须有遗传学专家参加,在某些国家,遗传学家为疑似遗传性心律失常患者与家庭在这方面的合法执行人。

遗传学检测仅是遗传性心律失常患者管理的一部分。对于遗传性心律失常患者的治疗方案各不相同,从药物治疗和生活方式改善到器械植入至LCSD。患者可能需要侵入性电生理检查并接受起搏器或ICD治疗。有些患者需要进行手术或胸腔镜下LCSD以控制心律和预防SCD。对多数患者,需同时调整其他疾病治疗,心理学专家的介入可有助于治疗。

遗传性心律失常诊所的患者可能是心脏骤停的幸存者。患者发生事件后的康复管理需要心理学和精神病学专家的帮助,并需要理疗与职业治疗师的参与。诊断为遗传性疾病的患者,尤其所患疾病具有明显致残和致死的风险,常引起严重的情绪低落,需要心理医生的介入。

目前我国几乎没有遗传性心律失常的专业门诊,即使有个别类似的门诊,资质也不健全。现阶段,我国如果按照欧洲的标准设立该门诊非常困难,尤其是遗传学专家的参与。但中国人患病人数及家庭又如此之多,因此,建议具有遗传知识背景、在遗传性心律失常诊治方面有经验的心内科医生担任该门诊的工作,争取下一步对心内科医生进行遗传学方面的系统培训,获得遗传学方面的资质,完善遗传性心律失常门诊工作,并逐步过渡到由专业护士、遗传学专家和擅长遗传性心律失常诊治的心内科医生组成的医疗团队开展该门诊工作。

撰写组成员:胡大一 郭继鸿 刘文玲 浦介麟 李翠兰

洪葵 刘兴鹏 郭成军 吴林 张萍 汪道武

专家组成员(按姓氏汉语拼音排序):白融(首都医科大学附属北京安贞医院心内科),单其俊(南京医科大学第一附属医院心内科),方全(北京协和医院心内科),郭成军(首都医科大学附属北京安贞医院心内科),郭继鸿(北京大学人民医院心内科),洪葵(南昌大学附属第二医院心内科),胡大一(北京大学人民医院心内科),蒋文平(苏州大学附属第一医院心内科),李翠兰(北京大学人民医院心内科),李小梅(清华大学第一附属医院心内科),李毅刚(上海交通大学附属新华医院心内科),刘念(首都医科大学附属北京安贞医院心内科),刘文玲(北京大学人民医院心内科),刘兴鹏(首都医科大学附属北京朝阳医院心内科),马长生(首都医科大学附属北京安贞医院心内科),浦介麟(中国医学科学院阜外心血管病医院心内科),商丽华(清华大学附属第一医

院心内科), 田小利(北京大学分子医学研究所), 汪道武(南京医科大学第一附属医院心内科), 吴林(北京大学附属第一医院心内科), 吴书林(广东省人民医院心内科), 杨新春(首都医科大学附属北京朝阳医院心内科), 张萍(北京清华长庚医院心内科)

参 考 文 献

- [1] Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention[J]. *Circulation*, 2006, 113(14):1807-1816.
- [2] Lehnart SE, Ackerman MJ, Benson DW Jr, et al. Inherited arrhythmias: a National Heart, Lung, and Blood Institute and Office of Rare Diseases workshop consensus report about the diagnosis, phenotyping, molecular mechanisms, and therapeutic approaches for primary cardiomyopathies of gene mutations affecting ion channel function[J]. *Circulation*, 2007, 116(20):2325-2345.
- [3] Ackerman MJ, Priori SG, Willems S, et al. HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies this document was developed as a partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA) [J]. *Heart Rhythm*, 2011, 8(8):1308-1339.
- [4] Priori SG, Wilde AA, Horie M, et al. HRS/EHRA/APHS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes: document endorsed by HRS, EHRA, and APHS in May 2013 and by ACCF, AHA, PACES, and AEPC in June 2013 [J]. *Heart Rhythm*, 2013, 10(12):1932-1963.
- [5] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 遗传性心脏离子通道病与心肌病基因检测中国专家共识[J]. *中华心血管病杂志*, 2011, 39(12):1073-1082.
- [6] Moya A, Sutton R, Ammirati F, et al. Guidelines for the diagnosis and management of syncope (version 2009) [J]. *Eur Heart J*, 2009, 30(21):2631-2671.
- [7] Strickberger SA, Benson DW, Biaggioni I, et al. AHA/ACCF Scientific Statement on the evaluation of syncope: from the American Heart Association Councils on Clinical Cardiology, Cardiovascular Nursing, Cardiovascular Disease in the Young, and Stroke, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group; and the American College of Cardiology Foundation; in collaboration with the Heart Rhythm Society; endorsed by the American Autonomic Society [J]. *Circulation*, 2006, 113(2):316-327.
- [8] 李翠兰, 张莉, 胡大一, 等. 85 例中国人长 QT 综合征先证者的临床特征及有关基因突变研究现状[J]. *中华心律失常学杂志*, 2004, 8(6):328-334.
- [9] Wang RR, Li N, Zhang YH, et al. Novel compound heterozygous mutations T2C and I149N in the KCNQ1 gene cause Jervell and Lange-Nielsen syndrome[J]. *Int J Mol Med*, 2011, 28(1):41-46.
- [10] Gao Y, Li C, Liu W, et al. Genotype-phenotype analysis of three Chinese families with Jervell and Lange-Nielsen syndrome[J]. *J Cardiovasc Dis Res*, 2012, 3(2):67-75.
- [11] Yang Y, Yang Y, Liang B, et al. Identification of a Kir3.4 mutation in congenital long QT syndrome[J]. *Am J Hum Genet*, 2010, 86(6):872-880.
- [12] 李翠兰, 胡大一, 李运田, 等. 76 个 LQTS 先证者临床特征和诊疗情况研究[J]. *中国心脏起搏与心电生理杂志*, 2004, 18(6):414-418.
- [13] Schwartz PJ, Moss AJ, Vincent GM, et al. Diagnostic criteria for the long QT syndrome. An update [J]. *Circulation*, 1993, 88(2):782-784.
- [14] Chockalingam P, Crotti L, Girardengo G, et al. Not all beta-blockers are equal in the management of long QT syndrome types 1 and 2: higher recurrence of events under metoprolol [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 60(20):2092-2099.
- [15] 李翠兰, 胡大一, 王吉云, 等. 左心交感神经切除术治疗长 QT 综合征 11 例随访观察[J]. *中国心脏起搏与心电生理杂志*, 2006, 20(1):21-24.
- [16] Li J, Liu Y, Yang F, et al. Video-assisted thoracoscopic left cardiac sympathetic denervation: a reliable minimally invasive approach for congenital long-QT syndrome[J]. *Ann Thorac Surg*, 2008, 86(6):1955-1958.
- [17] Gao Y, Xue X, Hu D, et al. Inhibition of late sodium current by mexiletine: a novel pharmacotherapeutic approach in timothy syndrome[J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2013, 6(3):614-622.
- [18] 杨溶海, 孟素荣, 彭健, 等. 健康体检人群 Brugada 心电图征发生率的初步调查和随访[J]. *心脏杂志*, 2007, 19(3):335-338.
- [19] 梁鹏, 刘文玲, 胡大一, 等. Brugada 综合征 SCN5A 基因的三个新突变[J]. *中华心血管病杂志*, 2006, 34(7):616-619.
- [20] 田莉, 祝建芳, 杨钧国, 等. 中国一家系 Brugada 综合征相关基因 SCN5A 突变位点的检测[J]. *中华心血管病杂志*, 2007, 35(12):1122-1125.
- [21] Hong K, Hu J, Yu J, et al. Concomitant Brugada-like and short QT electrocardiogram linked to SCN5A mutation[J]. *Eur J Hum Genet*, 2012, 20(11):1189-1192.
- [22] Mok NS, Priori SG, Napolitano C, et al. Clinical profile and genetic basis of Brugada syndrome in the Chinese population[J]. *Hong Kong Med J*, 2004, 10(1):32-37.
- [23] 李库林, 杨兵, 单其俊, 等. 应用普罗帕酮激发试验对 Brugada 综合征七例患者的诊断价值[J]. *中华心律失常学杂志*, 2004, 8(6):13-17.
- [24] Wilde AA, Antzelevitch C, Borggrefe M, et al. Proposed diagnostic criteria for the Brugada syndrome: consensus report [J]. *Circulation*, 2002, 106(19):2514-2519.
- [25] Eckardt L, Probst V, Smits JP, et al. Long-term prognosis of individuals with right precordial ST-segment-elevation Brugada syndrome[J]. *Circulation*, 2005, 111(3):257-263.
- [26] Priori SG, Gasparini M, Napolitano C, et al. Risk stratification in Brugada syndrome: results of the PRELUDE (PROgrammed ELectrical stimulation preDICTive value) registry [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 59(1):37-45.
- [27] Brugada J, Brugada R, Brugada P. Determinants of sudden cardiac death in individuals with the electrocardiographic pattern of Brugada syndrome and no previous cardiac arrest [J]. *Circulation*, 2003, 108(25):3092-3096.
- [28] Sarkozy A, Boussy T, Kourgiannides G, et al. Long-term follow-up of primary prophylactic implantable cardioverter-defibrillator therapy in Brugada syndrome [J]. *Eur Heart J*, 2007, 28(3):334-344.
- [29] Rosso R, Glick A, Glikson M, et al. Outcome after implantation of cardioverter defibrillator [corrected] in patients with Brugada syndrome: a multicenter Israeli study (ISRABRU) [J]. *Isr Med Assoc J*, 2008, 10(6):435-439.
- [30] 郭成军, 李国庆, 张英川, 等. Brugada 综合征快速心律失常的发病机理与射频消融治疗[J]. *中国心脏起搏与心电生理杂志*, 2006, 20(6):481-486.
- [31] 李桂云, 孙建霞, 郑秀菊, 等. 儿茶酚胺敏感性室性心动过速心电图分析[J]. *中国心血管病研究*, 2011, 9(8):615-616.
- [32] 赵东生, 沈建华, 陆敬平, 等. 儿茶酚胺敏感性多形性室性心动过速临床特征分析[J]. *中华心血管病杂志*, 2012, 40(10):

- 844-848.
- [33] Mok NS, Lam CW, Fong NC, et al. Cardiac ryanodine receptor gene (hRyR2) mutation underlying catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in a Chinese adolescent presenting with sudden cardiac arrest and cardiac syncope [J]. Chin Med J (Engl), 2006, 119(24) :2129-2133.
- [34] Roses-Noguer F, Jarman JW, Clague JR, et al. Outcomes of defibrillator therapy in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia [J]. Heart Rhythm, 2014, 11(1) :58-66.
- [35] Wilde AA, Bhuiyan ZA, Crotti L, et al. Left cardiac sympathetic denervation for catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia [J]. N Engl J Med, 2008, 358(19) :2024-2029.
- [36] Gopinathannair R, Olshansky B, Iannettoni M, et al. Delayed maximal response to left cardiac sympathectomy for catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia [J]. Europace, 2010, 12(7) :1035-1039.
- [37] 傅勇,贾志梅,彭永文,等. QT 间期极短型尖端扭转变速的发病机制探讨——附 1 例报道 [J]. 中国医科大学学报, 1994, 23(5) :451-452.
- [38] Gussak I, Brugada P, Brugada J, et al. Idiopathic short QT interval: a new clinical syndrome [J]. Cardiology, 2000, 94(2) :99-102.
- [39] Gollob MH, Redpath CJ, Roberts JD. The short QT syndrome: proposed diagnostic criteria [J]. J Am Coll Cardiol, 2011, 57(7) :802-812.
- [40] Sarkozy A, Chierchia GB, Paparella G, et al. Inferior and lateral electrocardiographic repolarization abnormalities in Brugada syndrome [J]. Circ Arrhythm Electrophysiol, 2009, 2(2) :154-161.
- [41] Haïssaguerre M, Chatel S, Sacher F, et al. Ventricular fibrillation with prominent early repolarization associated with a rare variant of KCNJ8/KATP channel [J]. J Cardiovasc Electrophysiol, 2009, 20(1) :93-98.
- [42] Sinner MF, Porthan K, Noseworthy PA, et al. A meta-analysis of genome-wide association studies of the electrocardiographic early repolarization pattern [J]. Heart Rhythm, 2012, 9(10) :1627-1634.
- [43] 郭继鸿. Lenegre 病 [J]. 临床心电学杂志, 2006, 15(4) :287.
- [44] 黄河,江洪,谭小军,等. 遗传性心脏传导阻滞一家系 [J]. 中国心脏起搏与心电生理杂志, 2009, 23(6) :513-516.
- [45] 高明东 刘寅 孙根义,等. Lev 氏病与 Lenegre 病的临床特征 [J]. 天津医药, 2009, 37(8) :682-683.
- [46] Krahn AD, Healey JS, Chauhan V, et al. Systematic assessment of patients with unexplained cardiac arrest: Cardiac Arrest Survivors With Preserved Ejection Fraction Registry (CASPER) [J]. Circulation, 2009, 120(4) :278-285.
- [47] Haïssaguerre M, Derval N, Sacher F, et al. Sudden cardiac arrest associated with early repolarization [J]. N Engl J Med, 2008, 358(19) :2016-2023.
- [48] 王靖,贾玉和,毛克修,等. 特发性心室颤动长期随访的临床与心电图特征 [J]. 中华心血管病杂志, 2010, 38(11) :970-974.
- [49] Knecht S, Sacher F, Wright M, et al. Long-term follow-up of idiopathic ventricular fibrillation ablation: a multicenter study [J]. J Am Coll Cardiol, 2009, 54(6) :522-528.
- [50] 郭成军,张英川,方冬平,等. 射频消融诱发心室颤动的室性早搏治疗心室颤动 [J]. 中华心律失常学杂志, 2003, 7(2) :16-22.
- [51] Liu C, Zhao Q, Su T, et al. Postmortem molecular analysis of KCNQ1, KCNH2, KCNE1 and KCNE2 genes in sudden unexplained nocturnal death syndrome in the Chinese Han population [J]. Forensic Sci Int, 2013, 231(1-3) :82-87.
- [52] Cheng J, Makielski JC, Yuan P, et al. Sudden unexplained nocturnal death syndrome in Southern China: an epidemiological survey and SCN5A gene screening [J]. Am J Forensic Med Pathol, 2011, 32(4) :359-363.

(收稿日期:2014-08-18)

(本文编辑:干岭)