

儿茶酚胺敏感性多形性室性心动过速的研究进展

孟颖 庞萌 刘志辉

【摘要】 儿茶酚胺敏感性多形性室性心动过速(CPVT)是一种由心肌钙离子失调引起的罕见遗传性离子通道病,其特征是由交感肾上腺系统兴奋诱发的多形性室性心动过速,患者可表现为晕厥甚至心源性猝死。约 56% 的 CPVT 患者存在 RyR2 或 CASQ2 基因突变,该突变可导致心肌细胞肌质网的钙泄露,继而引起延迟后除极和触发冲动,但仍有近一半的患者病因未明。儿童、青少年进行体育锻炼或情绪激动时突发晕厥,应高度怀疑 CPVT。 β 受体阻滞剂可有效减少室性心动过速的发作,既往有心脏骤停病史的患者,可置入心脏转复除颤器。目前的治疗方法还有交感神经节切除术、射频消融术等,基因治疗有可能成为未来的治疗方向。

【关键词】 儿茶酚胺敏感性多形性室性心动过速;晕厥;猝死;肾上腺素能 β 受体拮抗剂;遗传学

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2019.01.003

儿茶酚胺敏感性多形性室性心动过速(CPVT)是一种由心肌钙离子(Ca^{2+})失调引起的罕见遗传性离子通道病,其特征表现为由活动或情绪激动诱发的室性心动过速^[1]。人群中发病率约为 1/10 000,平均发病年龄为 7~9 岁,心脏骤停可能为 CPVT 的首发症状,是儿童和青少年猝死的重要原因之一,因此应高度重视 CPVT 患者的早期诊断及治疗^[2]。本文介绍目前关于 CPVT 遗传学、发病机制、临床表现、辅助检查、诊断、鉴别诊断、治疗的研究进展。

1 遗传学及发病机制

CPVT 是一种遗传性疾病,1999 年 Swan 等^[3]首次确定了其与染色体之间的关系。2001 年有学者发现 RyR2 基因点突变可导致 CPVT1,表现为常染色体显性遗传^[4]。同年,Lahat 等^[5]发现 CASQ2 基因点突变可导致 CPVT2,并且可解释某些临床少见的常染色体隐性遗传的 CPVT。

RyR2 是一种同源四聚体蛋白质,含有 20 000 个氨基酸,构成了哺乳动物横纹肌中最复杂的离子通道^[6]。迄今为止,学者们发现了 160 多个 RyR2 基因突变位点,其中 p. Arg169Gln 被认为是

亚洲人 CPVT 的常见突变位点^[7]。RyR2 基因编码的兰尼丁受体为心肌肌浆网膜上的 Ca^{2+} 通道,能调节胞浆内游离 Ca^{2+} 浓度的平衡,从而影响兴奋收缩耦联。静息状态下,肌浆网正常释放 Ca^{2+} ,但在运动或情绪激动时,肌浆网内 Ca^{2+} 浓度突然增加,当 RyR2 基因突变时,该通道对 Ca^{2+} 的敏感性增加或阈值降低,胞浆内较低浓度的 Ca^{2+} 即可激活 Ca^{2+} 通道,诱发 Ca^{2+} 的大量释放,细胞内 Ca^{2+} 浓度增加,从而导致延迟后除极与触发活动^[8]。研究指出,A165D 突变可破坏 RyR2 构象的稳定性,利于闭锁-开放状态转变,导致 Ca^{2+} 外流。CASQ2 基因编码肌浆网终末池上的心肌集钙蛋白,其突变可使肌质网腔内 Ca^{2+} 储存量降低,致 Ca^{2+} 异常释放,继而引发延迟后除极,最终导致 CPVT 样的室性心动过速或心室颤动。CPVT2 虽为常染色体隐性遗传,但有报道称一种轻度的心律失常表型也可发生在 CASQ2 变异的杂合体上,需要更多的研究来证实这种形式 CPVT 的存在,并进一步评估杂合子携带者的心律失常风险^[9]。

55% 左右的 CPVT 患者可检出 RyR2 基因突变,而 CASQ2 基因突变患者仅占 1%。近年来,还陆续发现了 KCNJ2、TRDN、CALM、JCN、NKYRIN-B 等基因突变^[10],大约占 5%。仍有约 30% 的患者突变基因不明确,约 10% 的患者可能不存在基因突变^[11]。

作者单位:261031 潍坊医学院神经病学教研室(孟颖);

261031 潍坊医学院附属医院神经内科(庞萌,刘志辉)

通信作者:刘志辉,Email:lzh1956@126.com

2 临床表现及辅助检查

CVPT 最初由 Reid 等在 1975 年提出,1978 年有学者报道了一系列无心脏疾病的儿童出现反复发作的由运动诱发的室性多态性心律失常。CPVT 最常见的首发症状为晕厥,可伴二便失禁、抽搐。首次晕厥发作的年龄与疾病的严重程度呈反比,年龄越小,预后越差。另外,在部分患者中,猝死可为首发症状^[12]。CPVT 通常发生在儿童期,文献报道的平均年龄从 7 岁到 9 岁不等。有研究发现,一些患者在 32~48 岁期间才出现 CPVT 症状。因此,有学者提出可能存在“幼年型”和“成人型”两种类型的 CPVT。幼年型在 20 岁前出现症状,多与 RyR2 基因突变有关,无性别差异,猝死风险大。成人型大约在 40 岁左右出现症状,主要是女性,与 RyR2 基因突变关系不大,猝死风险小,推测可能是由尚未发现的遗传缺陷引起,或与女性的激素效应有关^[13]。患者首次晕厥后平均延迟 2 年才得以正确诊断^[14],其中有些患者被认为是血管迷走性晕厥,有些患者被误诊为癫痫发作。约 30% 的患者,其家属发生过与压力相关的晕厥、癫痫发作或猝死,因此详细询问家族史可帮助建立正确的诊断,进而早期治疗以降低猝死的风险。

过去认为 CPVT 患者在静息状态下的心电图无明显特征,目前有研究表明,其心电图可表现为:(1)部分患者的心率 <60 次/min,少部分患者 <45 次/min,甚至可出现窦性停搏,这可能与 RyR2 基因突变有关^[15];(2)T 波形态改变,如切迹、双向,也可存在明显的 U 波,以 V1~V3 导联为著,目前机制尚不完全明确。运动负荷试验是无症状患者最有价值的辅助检查,可存在如下心电图特征^[16]:(1)发生室性早搏的心率阈值大约在 110~130 次/min,且是高度可重复的。(2)在试验过程中,心率超过一定阈值,会出现偶发的联律间距为 400 ms 的室性早搏^[17],多呈右束支传导阻滞形态;随着运动强度加大、心率加快,可表现为室性早搏二联律、三联律或非持续性室性心动过速,嘱患者继续运动,可出现双向性或多形性持续性室性心动过速;此时,如果不停止运动,将会导致心室颤动,引起猝死;及时停止运动,室性心动过速可转为室性早搏,之后逐渐恢复至窦性心律。(3)可有室上性心律失常,一般于室性心动过速和心室颤动之前出现。除此之外,还可以通过 24 h 动态心电图、药物激发试验、置入式循环记录器等辅助检查提高诊断的敏感性和特异性。

3 诊断与鉴别诊断

依据 HRS/EHRA/APHPS 专家共识,如果符合以下任意 1 条^[18],即可诊断 CPVT:(1)发病年龄 <40 岁,无结构性心脏病,静息心电图无明显异常,不可解释的由运动或精神刺激诱发的双向性室性心动过速、多形性室性早搏或多形性室性心动过速;(2)无症状的先证者及其亲属携带 CPVT 相关突变基因;(3)CPVT 先证者的家属无结构性心脏病,同时表现为精神压力或运动诱发的室性心动过速。

疑似 CPVT 患者在运动负荷试验结果呈阴性时,可行动态心电图或置入式循环记录器监测以提高 CPVT 的检出率。由于 CPVT 的儿茶酚胺依赖性,静脉注射肾上腺素已被用于辅助诊断,有研究认为药物激发试验可以替代运动负荷试验。不过,也有研究显示,与运动负荷试验相比,药物激发试验灵敏度为 28%,特异性为 98%^[19]。

临床工作中需与 CPVT 相鉴别的疾病主要包括:(1)致心律失常性右室心肌病(ARVC),临床表现为右心室肥大、心律失常甚至猝死,通过超声心动图、心室造影可以鉴别,但少数患者存在 RyR2 基因突变,且右心室肥大不明显,如何判断是 CPVT 合并不典型 ARVC 还是 RyR2 相关的 ARVC 仍存在争议^[20]。(2)Andersen-Tawil 综合征(ATS),虽表现为 CPVT 典型的双向性室性心动过速,但通过其心外表现(周期性瘫痪、发育畸形)及与儿茶酚胺释放不相关可以鉴别。(3)心碎综合征,表现为患者在极度伤心、受到惊吓时,出现胸闷、憋气、呼吸急促等症状,心脏磁共振成像、基因筛查可辅助鉴别^[21-22]。

4 治疗

目前 CPVT 的治疗主要是生活方式的改变与药物治疗。所有 CPVT 患者都应限制剧烈活动,避免紧张情绪。对体力活动的程度没有明确规定,但可采用运动压力测试进行评估,这对于那些曾有运动诱发 CPVT 病史的患者来说尤为重要。Miyake 等^[23]认为 CPVT 患者多于下午或晚上发生心动过速,可据此调整药物的用量和用时。

4.1 药物治疗

4.1.1 β 受体阻滞剂 β 受体阻滞剂为治疗 CPVT 的基础用药,有症状的患者应给予 β 受体阻滞剂治疗(I 类推荐),携带致病基因且无症状的患者, β 受体阻滞剂治疗可能有效(II a 类推荐)^[24]。关于药物的选择,有研究表明纳多洛尔的临床疗效好于美托

洛尔^[25]。CPVT 患者心率虽普遍偏慢,但临床数据显示大部分患者并无明显不良反应,因此应尽可能服用最大耐受剂量,60% 的患者经 β 受体阻滞剂治疗后晕厥次数显著减少,有些甚至不再发生晕厥^[25]。目前,应用 β 受体阻滞剂治疗存在的问题主要有依从性差、药物不耐受、治疗剂量不足等。

4.1.2 钙通道阻滞剂(CCB)与氟卡尼 CCB 主要指维拉帕米。一项以 CASQ2 基因突变小鼠为研究对象的研究表明,CCB 可减少儿茶酚胺诱发的室性心律失常^[26]。这在 CASQ2 突变阳性患者中得到了证实^[27],但其与 β 受体阻滞剂联用对患者长期预后的影响尚需进一步研究。

氟卡尼为钠离子通道阻滞剂,可能的作用机制有 2 种:(1)钠离子通道阻滞导致触发活动频率下降;(2)直接抑制 RyR2 通道。目前第 2 种机制已受到质疑^[28]。氟卡尼能有效弥补 β 受体阻滞剂的不足,可提高心律失常发作的心率阈值。有研究发现,其对基因突变阴性患者同样适用,也可抑制除颤器导致的电风暴^[29]。但氟卡尼的应用仍存在较多问题,如药物缺乏、最佳剂量选择、是否可作为一线治疗药物等^[30]。

以上两种药物一般是在 β 受体阻滞剂的基础上应用,且患者的耐受性良好,有报道称氟卡尼的效果比 CCB 更理想^[30]。

4.2 左侧心交感神经切除术(LCSD)

LCSD 是目前治疗 CPVT 的一种新方法。通过阻断胸交感神经,消除儿茶酚胺对心脏的作用,一般应用于对 β 受体阻滞剂不耐受或无效的患者。De Ferrari 等^[31]进行的一项多中心试验显示,80% 以上的 CPVT 患者通过行 LCSD,死亡率降低。其潜在的并发症包括霍纳氏综合征和气胸^[32-33]。但其长期治疗效果有待进一步大样本研究验证。

4.3 置入埋藏式心脏转复除颤器(ICD)

对于已经行最优药物治疗和(或)LCSD 的患者,如果仍出现心脏骤停、晕厥、双向性或多形性室性心动过速,可行 ICD 置入(I 类)^[24]。ICD 虽可救治出现心脏骤停的 CPVT 患者,但一项关于 CPVT 的回顾性研究^[34]发现,每 5 名儿童中就有 1 名出现 ICD 相关电击,这是一种可致命的并发症。ICD 可导致儿茶酚胺的过量释放,诱发肾上腺素危象。有研究表明,在已经接受 ICD 治疗的患者中,新的治疗方法如氟卡尼和 LCSD 可能会减少休克和 ICD 相关的危害^[31]。指南建议只有在标准治疗失败后

才能使用 ICD。因此,临床医生要严格掌握 ICD 的适应证,采取个体化治疗方式,避免不适当放电、过度治疗给患者带来的伤害。

4.4 射频消融术

目前只有个案报道^[35]。对于置入 ICD 后频繁放电的患者,可以尝试进行射频消融术,但临床经验十分有限,有待于进一步的验证和评价。

5 总结

CPVT 是一种由心肌 Ca^{2+} 失调引起的遗传性离子通道病,首发症状可为猝死。CPVT 易被误诊,早诊断、早治疗对 CPVT 患者有重要意义。基因筛查对患者的危险分层评估、治疗方式选择,对家族高危患者的一级预防等,均具有不可或缺的作用。氟卡尼用于 CPVT 的二线治疗,但具有较大的发展潜力。LCSD 可能对药物难治性或不耐受的患者有益。越来越多的文献报道了 CPVT 患者出现与 ICD 置入相关的不良事件,因此临床医生在行 ICD 置入时应保持谨慎。

目前虽已开展了大量关于 CPVT 的遗传学基础研究,但仍有未被发现的基因型。在 CPVT 的小鼠模型中,采用腺病毒载体的基因治疗,不仅可以改善幼年小鼠的心律失常,在成年小鼠中也同样有效^[36]。心律失常仅为 CPVT 的一种症状,基因突变才是本质,因此 CPVT 遗传学是未来重要的研究方向。

参 考 文 献

- [1] Velcea AE, Siliste C, Vinereanu D. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia—looking to the future [J]. *Maedica (Buchar)*, 2017, 12(4):306-310.
- [2] Roston TM, Vinocur JM, Maginot KR, et al. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in children: an analysis of therapeutic strategies and outcomes from an international multicenter registry[J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2015, 8(3):633-642.
- [3] Swan H, Piippo K, Viitasalo M, et al. Arrhythmic disorder mapped to chromosome 1q42-q43 causes malignant polymorphic ventricular tachycardia in structurally normal hearts[J]. *J Am Coll Cardiol*, 1999, 34(7):2035-2042.
- [4] 黄雷,刘超,侯一丁,等. Ryanodine 受体 2 和肌钙蛋白 2 基因突变与儿茶酚胺敏感性多形性室性心动过速[J]. *广东医学*, 2013, 34(8):1297-1299.
- [5] Lahat H, Pras E, Olender T, et al. A missense mutation in a highly conserved region of CASQ2 is associated with autosomal recessive catecholamine-induced polymorphic ventricular tachycardia in Bedouin families from Israel[J]. *Am J Hum Genet*, 2001, 69(6):1378-1384.

- [6] Xiong J, Liu X, Gong Y, et al. Pathogenic mechanism of a catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia causing-mutation in cardiac calcium release channel RyR2[J]. J Mol Cell Cardiol, 2018, 117:26-35.
- [7] 葛茂, 袁越, 杜军保, 等. 中国儿茶酚胺敏感性多形性室性心动过速患者 RyR2 基因突变分析[J]. 中国心脏起搏与心电生理杂志, 2014, 28(1):24-28.
- [8] Manno C, Figueroa LC, Gillespie D, et al. Calsequestrin depolymerizes when calcium is depleted in the sarcoplasmic reticulum of working muscle[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2017, 114(4):E638-E647.
- [9] Roston TM, Cunningham TC, Sanatani S. Advances in the diagnosis and treatment of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia[J]. Cardiol Young, 2017, 27(S1):S49-S56.
- [10] Rooryck C, Kyndt F, Bozon D, et al. New family with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia linked to the triadin gene[J]. J Cardiovasc Electrophysiol, 2015, 26(10):1146-1150.
- [11] Pérez-Riera AR, Barbosa-Barros R, De Rezende Barbosa MPC, et al. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia, an update[J]. Ann Noninvasive Electrocardiol, 2018, 23(4):e12512.
- [12] Celiker A, Erdogan I, Karagöz T, et al. Clinical experiences of patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia[J]. Cardiol Young, 2009, 19(1):45-52.
- [13] Behere SP, Weindling SN. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia; an exciting new era[J]. Ann Pediatr Cardiol, 2016, 9(2):137-146.
- [14] Kozlovski J, Ingles J, Connell V, et al. Delay to diagnosis amongst patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia[J]. Int J Cardiol, 2014, 176(3):1402-1404.
- [15] Van der Werf C, Wilde AA. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia; disease with different faces[J]. Circ Arrhythm Electrophysiol, 2015, 8(3):523-525.
- [16] 张萍. 儿茶酚胺敏感性多形性室速心电图特征[J]. 临床心电学杂志, 2014, 23(1):14-17.
- [17] Sy RW, Gollob MH, Klein GJ, et al. Arrhythmia characterization and long-term outcomes in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia [J]. Heart Rhythm, 2011, 8(6):864-871.
- [18] Priori SG, Wilde AA, Horie M, et al. Executive summary: HRS/EHRA/APHRS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes [J]. Europace, 2013, 15(10):1389-1406.
- [19] Marjamaa A, Hiippala A, Arrhenius B, et al. Intravenous epinephrine infusion test in diagnosis of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia [J]. J Cardiovasc Electrophysiol, 2012, 23(2):194-199.
- [20] 中华心血管病杂志编辑委员会心律失常循证工作组. 遗传性原发性心律失常综合征诊断与治疗中国专家共识[J]. 中华心血管病杂志, 2015, 43(1):5-21.
- [21] Tofield A. Hikaru Sato and Takotsubo cardiomyopathy[J]. Eur Heart J, 2016, 37(37):2812.
- [22] Templin C, Ghadri JR, Diekmann J, et al. Clinical features and outcomes of takotsubo (stress) cardiomyopathy[J]. N Engl J Med, 2015, 373(10):929-938.
- [23] Miyake CY, Asaki SY, Webster G, et al. Circadian variation of ventricular arrhythmias in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia[J]. JACC Clin Electrophysiol, 2017, 3(11):1308-1317.
- [24] 洪葵, 刘欣, 胡大一. 2013HRS/EHRA/APHRS 遗传性心律失常综合征患者诊断和治疗专家共识解读[J]. 中华心血管病杂志, 2013, 41(11):978-981.
- [25] Leren IS, Saberniak J, Majid E. Nadolol decreases the incidence and severity of ventricular arrhythmias during exercise stress testing compared with β 1-selective β -blockers in patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia[J]. Heart Rhythm, 2016, 13(2):433-440.
- [26] Katz G, Khoury A, Kurtzwald E, et al. Optimizing catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia therapy in calsequestrin-mutant mice [J]. Heart Rhythm, 2010, 7(16):76-82.
- [27] Alcalai R, Wakimoto H, Arad M, et al. Prevention of ventricular arrhythmia and calcium dysregulation in a catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia mouse model carrying calsequestrin-2 mutation [J]. J Cardiovasc Electrophysiol, 2011, 22(3):316-324.
- [28] Smith GL, MacQuaide N. The direct actions of flecainide on the human cardiac ryanodine receptor: keeping open the debate on the mechanism of action of local anesthetics in CPVT[J]. Circ Res, 2015, 116(8):1284-1286.
- [29] Watanabe H, Chopra N, Laver D, et al. Flecainide prevents catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in mice and humans[J]. Nat Med, 2009, 15(4):380-383.
- [30] Padfield GJ, AlAhmari L, Lieve KV, et al. Flecainide monotherapy is an option for selected patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia intolerant of β -blockade[J]. Heart Rhythm, 2016, 13(2):609-613.
- [31] De Ferrari GM, Dusi V, Spazzolini C, et al. Response to letters regarding article, "clinical management of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: the role of left cardiac sympathetic denervation"[J]. Circulation, 2016, 133(4):e366-e367.
- [32] Olde Nordkamp LR, Driessen AH, Odero A, et al. Left cardiac sympathetic denervation in the Netherlands for the treatment of inherited arrhythmia syndromes[J]. Neth Heart J, 2014, 22(4):160-166.

- [25] Sazdova IV, Ilieva BM, Minkov IB, et al. Obestatin as contractile mediator of excised frog heart[J]. Cent Eur J Biol, 2009, 4(3):327-334.
- [26] Zhang Q, Dong XW, Xia JY, et al. Obestatin plays beneficial role in cardiomyocyte injury induced by ischemia-reperfusion in vivo and in vitro[J]. Med Sci Monit, 2017, 23:2127-2136.
- [27] Kellokoski E, Kunnari A, Jokela M, et al. Ghrelin and obestatin modulate early atherogenic processes on cells; enhancement of monocyte adhesion and oxidized low-density lipoprotein binding [J]. Metabolism, 2009, 58 (11): 1572-1580.
- [28] Xin X, Ren AJ, Zheng X, et al. Disturbance of circulating ghrelin and obestatin in chronic heart failure patients especially in those with cachexia[J]. Peptides, 2009, 30 (12):2281-2285.
- [29] Shi JB, Guo ZF, Zheng X, et al. Circulating obestatin is increased in patients with cardiorenal syndrome and positively correlated with vasopressin[J]. Peptides, 2012, 38 (2): 377-380.
- [30] Samson WK, Yosten GL, Chang JK, et al. obestatin inhibits vasopressin secretion; evidence for a physiological action in the control of fluid homeostasis[J]. J Endocrinol, 2008, 196 (3):559-564.
- [31] 孙晓, 张曼, 王实, 等. 急性冠状动脉综合征患者血浆脑肠肽、肥胖抑制素水平变化及意义[J]. 山东医药, 2015, 55 (30):20-22.
- [32] 严爱芬, 陈捷. obestatin 与冠状动脉粥样硬化心脏病的相关性分析[J]. 中国现代医生, 2014, 52(9):138-140.
- [33] Guo ZF, Zheng X, Qin YW, et al. Circulating preprandial ghrelin to obestatin ratio is increased in human obesity[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2007, 92(5):1875-1880.
- [34] Beberashvili I, Katkov A, Sinuani I, et al. Serum obestatin; a biomarker of cardiovascular and all-cause mortality in hemodialysis patients[J]. Am J Nephrol, 2018, 47 (4): 254-265.

(收稿:2018-08-01 修回:2018-10-30)

(本文编辑:白洋)

(上接第 11 页)

- [33] Hofferberth SC, Cecchin F, Loberman D, et al. Left thorascopic sympathectomy for cardiac denervation in patients with life-threatening ventricular arrhythmias[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2014, 147(1):404-409.
- [34] Yu WS, Kim TH, Suh JW, et al. Thorascopic left cardiac sympathetic denervation for a patient with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia and recurrent implantable cardioverter-defibrillator shocks [J]. Korean J Thorac Cardiovasc Surg, 2015, 48(3):220-224.
- [35] Kaneshiro T, Naruse Y, Nogami A, et al. Successful catheter ablation of bidirectional ventricular premature contractions triggering ventricular fibrillation in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia with RyR2 mutation[J]. Circ Arrhythm Electrophysiol, 2012, 5(1):e14-e17.
- [36] Hajjar RJ, Lyon AR. Gene therapy for the treatment of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia [J]. Circulation, 2014, 129(25):2633-2635.

(收稿:2018-05-14 修回:2018-12-01)

(本文编辑:白洋)