



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2023.03.020

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2023.03.020

· 继续教育园地 ·

# 致心律失常右室心肌病的诊治进展

卢聪 王倩

**[摘要]** 致心律失常右室心肌病 (ARVC) 是一种以右心室正常心肌组织被纤维脂肪组织替代为特点的遗传性心脏病,常表现为右心室功能障碍及致命性室性心律失常。在年轻的心源性猝死患者尤其是青年群体中,ARVC 是常见的原因之一。近年来,国内外学者围绕 ARVC 的诊断、危险分层及治疗进行了大量研究。本文对 ARVC 的流行病学、临床表现、病理机制、诊断及治疗等方面的研究进展进行综述。

**[关键词]** 致心律失常右室心肌病; 研究进展

**[中图分类号]** R541

**[文献标识码]** A

致心律失常右室心肌病 (ARVC) 是一种罕见的常染色体显性遗传病,主要表现为右心室纤维脂肪组织浸润造成的右心室功能障碍,导致心律失常频繁发作和心源性猝死 (SCD)<sup>[1]</sup>。虽然右心室功能障碍及心肌受累是其主要病理改变,但近年来有研究发现左心室也有不同程度受累<sup>[2]</sup>,甚至部分患者是以左心室功能严重受损为首表现<sup>[3]</sup>。还有研究描述了以左心室受累为主要临床表现的 ARVC 类型<sup>[4]</sup>。左心室功能障碍在右心室功能更差的患者中较常见,由于该类患者心功能相对较差,预后也往往更差<sup>[5]</sup>。本综述主要回顾 ARVC 的流行病学、临床表现、病理机制、诊断及治疗等方面的研究进展。

## 一、流行病学

ARVC 的患病率约为 1/5 000 ~ 1/2 000,约 50% 的患者有家族史。该病主要表现为室性心律失常及 SCD,多见于 20 ~ 40 岁人群。尽管患病率不高,但在年轻的 SCD 患者中,ARVC 约占 5% ~ 20%。该病经典的遗传方式为常染色体显性遗传,但也常出现不完全外显和部分表型表达等情况。男性患病率高于女性,男女患病率比约为 3:1。经常剧烈运动或从事竞技体育的人群更易患此病,这可能与机械应力刺激增加桥粒蛋白的功能障碍及易化其表型的表达有关<sup>[6]</sup>。

## 二、临床表现

SCD 可能为该病的首发症状,甚至出现在无任何临床表现的致病基因携带者中<sup>[7]</sup>。ARVC 最常见的临床表现是心悸和晕厥,心电图可见右胸导联 T 波倒置及呈左束支传导阻滞图形 (LBBB) 的室性心律失常。由于右心室的电传导异常,心电图可见除极异常,如 Epsilon 波、终末除极延迟等。影像学可见右心室功能障碍,心脏核磁共振 (CMR) 及超声心动图可见右心室

整体或局部功能障碍。疾病晚期可能累及双心室,导致左、右心室泵衰竭。

## 三、病理机制

ARVC 的病理机制主要是桥粒蛋白的功能障碍,细胞黏附蛋白及细胞内信号组分变异均可导致桥粒蛋白功能障碍。多种基因与 ARVC 相关,包括 TGFB3、RYR2、PKP2、DSG2、SCN5A 等<sup>[8]</sup>。正常情况下,桥粒可维持细胞与细胞间的紧密连接,且承受一定强度的机械应力。在细胞外基质,桥粒钙粘蛋白相互之间紧密结合。桥粒钙粘蛋白跨过细胞膜紧紧地附着于细胞内的连接蛋白。盘状球蛋白和 desmoplaki 桥粒蛋白将桥粒锚定在中间丝上,盘状球蛋白与肌动蛋白细胞骨架相互连接,参与向细胞核和桥粒传递细胞信号<sup>[9]</sup>。如果这些蛋白在连接位点缺失或功能异常,细胞间正常的粘附将被打乱,在机械应力的作用下细胞排列更加松散,从而导致心肌细胞坏死,进而纤维脂肪组织替代心肌组织。纤维脂肪组织中存活的心肌纤维电传导延迟,从而形成折返性室性心动过速<sup>[10]</sup>。此外,钙敏感通道可能在 ARVC 中起到促心律失常作用<sup>[11]</sup>。既往有 Meta 分析结果提示,桥粒蛋白的基因突变与心室整体或局部的功能障碍、Epsilon 波及左束支传导阻滞图形的室速并无明显相关性<sup>[12]</sup>。这提示 ARVC 可能并不是某单一基因突变所致,可能与多种基因相关,基因与病理之间的关联亦需进一步研究来阐明。

## 四、诊断

1994 年,国际工作小组提出第一个诊断 ARVC 的评分系统,包括主要诊断标准和次要诊断标准<sup>[13]</sup>。2010 年,工作组再次对诊断标准进行修改,在保证特异性的同时提高敏感性<sup>[14]</sup>。

1. 心电图:心电图异常在 ARVC 中较常见,且往往先于结构异常出现。约 40% 患者在诊断 ARVC 时并无明显的心电图异常,但随访 6 年后,几乎所有患者均出现心电图异常,其中最常见动态变化是 S 波时长逐渐延长 (终末除极延迟)<sup>[15]</sup>。复极异常是常见心电图特征表现,87% 患者可出现右胸导联 T 波倒置<sup>[16]</sup>。胸前导联 T 波倒置的范围往往与病变累及右心室范

基金项目:四川省重点研发项目 (2023YFS0116)

作者单位:610072 成都,四川大学华西医院心血管内科 四川省人民医院 四川省医学科学院心血管内科 (卢聪);四川大学校医院 (王倩)

通讯作者:卢聪,E-mail:lucong@med.uestc.edu.cn

围相关,且与 ARVC 的心律失常风险相关<sup>[17]</sup>。此外,在下壁导联也可见 T 波倒置,且与心律失常风险相关<sup>[18]</sup>。在病情严重的 ARVC 患者中,可出现右束支传导阻滞(RBBB),而在完全性 RBBB 患者中,若出现超过 V<sub>3</sub> 导联的 T 波倒置或 V<sub>1</sub> 导联的 R/S < 1,提示 ARVC 可能<sup>[19]</sup>。由于右心室纤维脂肪组织浸润,心电图可出现传导延迟,包括碎裂 QRS 波、晚电位、终末除极延迟。据报道,终末除极延迟(S 波的最低点至除极结束 > 55ms)和碎裂 QRS 波可分别在 95% 和 85% 的 ARVC 患者中出现<sup>[20-21]</sup>。Epsilon 波具有较高的特异性,但只在约 30% ARVC 患者的右胸导联中出现。有趣的是,既往有研究发现,若 aVR 导联出现 Epsilon 波,则认为诊断特异性为 100%<sup>[22]</sup>。

2. 平均信号心电图:平均信号心电图用以发现异常的心室晚电位,这种晚电位与右心室功能相关,对评估 ARVC 具有一定的临床价值。滤波后的 QRS 波时长  $\geq 114$  ms、终末低振幅(< 40  $\mu$ V)信号时长  $\geq 38$  ms 及终末 40 ms 的均方根电压  $\leq 20$   $\mu$ V,这 3 项中的任意 1 项均为次要诊断标准。

3. 动态心电图:频发的室性心律失常及运动后的室性心律失常在 ARVC 患者中较常见。动态心电图能发现室性早搏和室速,评估其形态及数量。持续或非持续性 LBBB 形态的室速是主要诊断标准,右心室流出道室速为次要诊断标准。24 小时内室性早搏 > 500 个也是次要诊断标准。

4. 心脏影像学:右心室造影作为既往评估右心室功能的金标准,现已很少作为常规手段使用。大多数情况下,无创影像学技术(如 CMR)已可代替其地位和作用。

右心室复杂的三维结构和收缩方式限制了二维超声的运用。超声心动图可见右心室、右心房扩大,整体或局部的收缩功能下降,或右心室流出道扩张。近年来,有研究运用斑点追踪技术来评价右心室的运动情况和功能,发现应力和应变速率在 ARVC 的诊断和预后评价方面具有一定价值<sup>[23]</sup>。

CMR 可在任何平面上提供高时间分辨率和空间分辨率的图像。相较于超声心动图,CMR 测量更准确、可重复性更高<sup>[24]</sup>。此外,CMR 还可利用延迟钆显像(LGE)提供无创的组织学评价,LGE 可显示心肌纤维化的程度及范围,从而与其他心肌病相区分<sup>[25]</sup>。这些优势使 CMR 已成为目前评价 ARVC 首选的影像学手段。据报道,LGE 可出现在约 88% ARVC 患者的右心室及约 61% ARVC 患者的左心室。但由于右心室壁较薄,不易准确识别,且 LGE 鉴别纤维瘢痕和脂肪组织较困难,因此目前的工作组诊断标准未纳入 LGE 的诊断内容。T1 mapping 技术是近年来较新的 CMR 技术,其可量化心肌弛豫时间。通过定量检测方法,T1 mapping 可发现并量化潜在的组织病理改变<sup>[26]</sup>。此外,组织应力的变化也是近年来研究的热点,ARVC 患者室壁应力明显低于正常者,这有助于诊断及预测不良预后<sup>[27]</sup>。

5. 心肌组织活检:首先,由于病理改变常为局灶性,因此心肌组织活检的敏感性较低。其次,病变往往累及右心室游离壁,而因在游离壁钳取心肌组织,很可能造成心脏穿孔、心包填塞,实际操作中常钳取间隔部心肌以降低心包填塞发生风险。此外,阅读心肌组织切片具有较强专业性和主观性,存在阅片难度大、标准不统一、报告结果不一致等问题。因此,目前心肌组织活检只用于其他无创检查方法无法明确的疑似患者。

6. 家族史和基因检测:目前疑似基因与病理间的关联尚不明确。有研究表明,约 16% 的健康人存在 ARVC 疑似基因的错义突变<sup>[28]</sup>。在 ARVC 的先证者中,约 50% 的患者发现有基因突变,多个桥粒蛋白基因突变可能会有更明显的表型,同时也可能增加恶性心律失常或 SCD 的风险<sup>[6]</sup>。对于孤立的临界表型患者,不推荐常规使用基因检测来作为确诊手段。此外,目前尚不清楚该病真正的致病基因,因此即使基因检测结果是阴性的患者仍不能排除患病可能。

7. 其他检查方法:既往研究结果显示,运动负荷试验可发现 ARVC 患者潜在的心电图异常<sup>[29]</sup>;药物负荷试验过程中,若发作心律失常,对 ARVC 的诊断具有较高的敏感性和阴性预测价值<sup>[30]</sup>。此外,在运动和药物负荷试验过程中,可能会诱发恶性心律失常或 SCD,增加潜在医疗风险。

心电生理检查和室速的诱发可能对部分晕厥或呈 LBBB 室速的患者有用。电解剖标测是近年来的新技术,其通过三维标测系统,在心内膜标测出低电压区域,用于识别瘢痕和延迟传导,低电压区域的范围大小可预测 ARVC 患者心律失常的发作<sup>[31]</sup>。此外,电生理检查还可测量窦性心律下的右心室内膜激动时长(EAD)。研究表明,EAD 对 ARVC 的诊断具有较好的阳性预测价值<sup>[32]</sup>。

## 五、危险分层

SCD 很可能是 ARVC 的首发症状,因此准确识别高风险患者尤为重要。既往有持续性室速或心室颤动病史的患者发生恶性心律失常的风险最高。此外,高风险预测因素还包括右心室功能严重受损(射血分数  $\leq 35\%$ )、SCD 病史;中风险预测因素包括晕厥、非持续性室速、右心室或左心室功能中度受损等;低风险预测因素包括年龄、男性、心力衰竭、胸前导联 T 波倒置等<sup>[33]</sup>。然而也有研究结果存在分歧,如晕厥是否能准确预测心律失常的风险尚存争议<sup>[34-35]</sup>。同时还有研究表明,SCD 家族史并不能作为 ARVC 的独立预测因素<sup>[36]</sup>。

## 六、治疗

ARVC 的治疗目标是减少恶性心律失常或 SCD 的发作,减缓心力衰竭的进展。通常 ARVC 患者不能参加竞技性或剧烈运动,但作为健康生活方式,一部分的低强度或休闲运动可被允许。抗心律失常药物主要包括  $\beta$  受体阻滞剂和第 III 类抗心律失常药物,索他洛尔及胺碘酮都是有效的治疗药物。钙通道阻滞剂可能是有效药物<sup>[37]</sup>。对于某些难治性 ARVC,单药或射频消融术效果并不理想时,可考虑使用索他洛尔或美托洛尔联合氟卡尼控制心律失常<sup>[38]</sup>。指南建议通过危险分层指导植入埋藏式心律转复除颤仪(ICD)的植入,高危和部分中危患者应预防性植入 ICD<sup>[39]</sup>。对于发作室速患者,可考虑行射频消融术。一项多中心注册研究结果显示,射频消融术后 1 年、5 年、10 年的无事件生存率(无 SCD、无心律失常住院、无心脏移植)分别为 86%、69% 和 60%<sup>[40]</sup>。

当患者进入心力衰竭阶段,往往需要使用利尿剂和血管紧张素转换酶(ACE)抑制剂。对于进入终末期的患者,可考虑行心脏移植。由于心室扩张或功能障碍,部分患者可能为血栓栓

塞或卒中高风险人群,但目前指南仍然不推荐常规使用抗栓药物作为一级预防。这可能是由于在 ARVC 患者中,抗栓治疗的净获益并不明确,同时还会带来其他问题,如使用何种抗栓策略、抗栓治疗本身的出血问题、晕厥所导致的外伤性出血等。

总体而言,对于相对晚期的 ARVC 患者,临床表现常较为典型,所以诊断并不困难。但如何准确识别早期患者,仍是一个较大的挑战。今后尚需更多研究来揭示该疾病的病理机制,从而不断提高诊断的敏感性和特异性。也需要更多新的技术或方法来提高我们对该疾病的认识和诊治水平,如 LGE、T1 mapping、电解剖图、基因检测等。

## 参 考 文 献

- [1] Calkins H. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia[J]. *Curr Probl Cardiol*, 2013, 38(3): 103-123.
- [2] Sultan FA, Ahmed MA, Miller J, et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy with biventricular involvement and heart failure in a 9-year old girl[J]. *J Saudi Heart Assoc*, 2017, 29(2): 139-142.
- [3] Suzuki H, Sumiyoshi M, Kawai S, et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy with an initial manifestation of severe left ventricular impairment and normal contraction of the right ventricle[J]. *Jpn Circ J*, 2000, 64(3): 209-213.
- [4] 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.
- [5] Lopez-Moreno E, Jimenez-Jaimez J, Macias-Ruiz R, et al. Clinical Profile of Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy With Left Ventricular Involvement[J]. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, 2016, 69(9): 872-874.
- [6] Bhonsale A, Groeneweg JA, James CA, et al. Impact of genotype on clinical course in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy-associated mutation carriers[J]. *Eur Heart J*, 2015, 36(14): 847-855.
- [7] Bagnall RD, Weintraub RG, Ingles J, et al. A Prospective Study of Sudden Cardiac Death among Children and Young Adults[J]. *N Engl J Med*, 2016, 374(25): 2441-2452.
- [8] Li K, Bazoukis G, Liu T, et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia (ARVC/D) in clinical practice[J]. *J Arrhythm*, 2018, 34(1): 11-22.
- [9] Zhurinsky J, Shtutman M, Ben-Ze'ev A. Plakoglobin and beta-catenin: protein interactions, regulation and biological roles[J]. *J Cell Sci*, 2000, 113(Pt 18): 3127-3139.
- [10] Tse G, Lai ET, Lee AP, et al. Electrophysiological Mechanisms of Gastrointestinal Arrhythmogenesis: Lessons from the Heart[J]. *Front Physiol*, 2016, 7: 230.
- [11] van Opbergen CJ, Delmar M, van Veen TA. Potential new mechanisms of pro-arrhythmia in arrhythmogenic cardiomyopathy: focus on calcium sensitive pathways[J]. *Neth Heart J*, 2017, 25(3): 157-169.
- [12] Xu Z, Zhu W, Wang C, et al. Genotype-phenotype relationship in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy caused by desmosomal gene mutations: A systematic review and meta-analysis[J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 41387.
- [13] McKenna WJ, Thiene G, Nava A, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. Task Force of the Working Group Myocardial and Pericardial Disease of the European Society of Cardiology and of the Scientific Council on Cardiomyopathies of the International Society and Federation of Cardiology[J]. *Br Heart J*, 1994, 71(3): 215-218.
- [14] Femia G, Sy RW, Puranik R. Systematic review: Impact of the new task force criteria in the diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy[J]. *Int J Cardiol*, 2017, 241: 311-317.
- [15] Quarta G, Ward D, Tome EM, et al. Dynamic electrocardiographic changes in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy[J]. *Heart*, 2010, 96(7): 516-522.
- [16] Marcus FI. Prevalence of T-wave inversion beyond V1 in young normal individuals and usefulness for the diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia[J]. *Am J Cardiol*, 2005, 95(9): 1070-1071.
- [17] Bhonsale A, James CA, Tichnell C, et al. Risk stratification in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy-associated desmosomal mutation carriers[J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2013, 6(3): 569-578.
- [18] Saguner AM, Ganahl S, Baldinger SH, et al. Usefulness of electrocardiographic parameters for risk prediction in arrhythmogenic right ventricular dysplasia[J]. *Am J Cardiol*, 2014, 113(10): 1728-1734.
- [19] Jain R, Dalal D, Daly A, et al. Electrocardiographic features of arrhythmogenic right ventricular dysplasia[J]. *Circulation*, 2009, 120(6): 477-487.
- [20] Nasir K, Bomma C, Tandri H, et al. Electrocardiographic features of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy according to disease severity: a need to broaden diagnostic criteria[J]. *Circulation*, 2004, 110(12): 1527-1534.
- [21] Peters S, Trummel M, Koehler B. QRS fragmentation in standard ECG as a diagnostic marker of arrhythmogenic right ventricular dysplasia-cardiomyopathy[J]. *Heart Rhythm*, 2008, 5(10): 1417-1421.
- [22] Peters S. Prognostic value of epsilon waves in lead aVR in arrhythmogenic cardiomyopathy[J]. *Int J Cardiol*, 2015, 191: 77-78.
- [23] Inciardi RM. Usefulness of strain imaging echocardiography in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: clinical perspective[J]. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2019, 36: 269-270.
- [24] Sugeng L, Mor-Avi V, Weinert L, et al. Multimodality comparison of quantitative volumetric analysis of the right ventricle[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2010, 3(1): 10-18.
- [25] Etoom Y, Govindapillai S, Hamilton R, et al. Importance of CMR within the Task Force Criteria for the diagnosis of ARVC in children and adolescents[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 65(10): 987-995.
- [26] Taylor AJ, Salerno M, Dharmakumar R, et al. T1 Mapping: Basic Techniques and Clinical Applications[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2016, 9(1): 67-81.
- [27] Czimbalos C, Csecs I, Dohy Z, et al. Cardiac magnetic resonance based deformation imaging: role of feature tracking in athletes with suspected arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy[J]. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2019, 35(3): 529-538.
- [28] Kapplinger JD, Landstrom AP, Salisbury BA, et al. Distinguishing arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia-associated mutations from background genetic noise[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 57(23): 2317-2327.
- [29] Perrin MJ, Angaran P, Laksman Z, et al. Exercise testing in asymptomatic gene carriers exposes a latent electrical substrate of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62(19): 1772-1779.
- [30] Denis A, Sacher F, Derval N, et al. Diagnostic value of isoproterenol testing in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy[J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2014, 7(4): 590-597.
- [31] Migliore F, Zorzi A, Silvano M, et al. Prognostic value of endocardial voltage mapping in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia[J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2013, 6(1): 167-176.
- [32] Tandri H, Asimaki A, Abraham T, et al. Prolonged RV endocardial activation duration: a novel marker of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy[J]. *Heart Rhythm*, 2009, 6(6): 769-775.
- [33] Philips B, Cheng A. 2015 update on the diagnosis and management of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy[J]. *Curr Opin Cardiol*, 2016, 31(1): 46-56.
- [34] Corrado D, Calkins H, Link MS, et al. Prophylactic implantable defibrillator in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia and no prior ventricular fibrillation or sustained ventricular tachycardia[J]. *Circulation*, 2010, 122(12): 1144-1152.
- [35] Link MS, Laidlaw D, Polonsky B, et al. Ventricular arrhythmias in the North American multidisciplinary study of ARVC: predictors, characteristics, and treatment[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 64(2): 119-125.
- [36] James CA, Bhonsale A, Tichnell C, et al. Exercise increases age-related penetrance and arrhythmic risk in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy-associated desmosomal mutation carriers[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62(14): 1290-1297.
- [37] Ermakov S, Scheinman M. Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy-Antiarrhythmic Therapy[J]. *Arrhythm Electrophysiol Rev*, 2015, 4(2): 86-89.
- [38] Ermakov S, Gerstenfeld EP, Svetlichnaya Y, et al. Use of flecainide in combination antiarrhythmic therapy in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy[J]. *Heart Rhythm*, 2017, 14(4): 564-569.
- [39] Corrado D, Wichter T, Link MS, et al. Treatment of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: an international task force consensus statement[J]. *Eur Heart J*, 2015, 36(46): 3227-3237.
- [40] Souissi Z, Boule S, Hermida JS, et al. Catheter ablation reduces ventricular tachycardia burden in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: insights from a north-western French multicentre registry[J]. *Europace*, 2018, 20(2): 362-369.

(收稿日期:2020-06-22)

(本文编辑:周三凤)