

• 综 述 •

缓慢心律失常继发性长 QT 综合征研究近况

陈琪 综述 王士雯 审核

1966年,Dessertenne^[1]首次报道了三度房室阻滞引起尖端扭转型室速(Torsade de points, Tdp)致患者反复发生晕厥的病例。临床上,缓慢心室率(显著窦性心动过缓、高度或三度房室阻滞等)伴有QT间期显著延长时即可引起Tdp^[2,3],其是继发性长QT综合征的一种较常见类型,如果患者同时存在一些促使Tdp发作的危险因素,其发生率更高。反映心室复极不稳定的一些心电图表现有助于识别可能发生Tdp的高危患者。近年研究^[4~6]表明,缓慢心室率时,参与心室复极的钾电流(I_{Ks} 和 I_{Kr})均显著降低,其引起的心室电重构是QT间期延长并继发Tdp的离子基础,而且早期电重构具有频率依赖性可逆性。对该综合征电生理特性及离子基础的深入研究将为其治疗开辟更广阔的前景。

1 缓慢心律失常继发性长QT综合征的临床与心电图

1.1 诱发Tdp的危险因素 显著心动过缓患者存在以下临床情况时更容易发生Tdp。(1)器质性心脏病:心力衰竭、心室肥大;(2)离子紊乱:低钾血症、低镁血症;(3)应用利尿剂;(4)女性;(5)基因异常^[7,8];2007年,Chevalier等^[7]发现三度房室阻滞继发性长QT综合征患者(QT间期 ≥ 600 ms)中,17%(5/29)有基因突变(HERG或KCNE2基因),而不伴QT间期延长组及正常对照组未发现上述基因异常。

1.2 Tdp发作的预警性心电图表现

1.2.1 QT间期值的预测价值 Strasberg等^[9]研究表明三度房室阻滞患者QT间期 ≥ 600 ms,伴室性早搏时,发生Tdp的危险性增高。Kurita等^[10]认为QT间期 ≥ 700 ms对预测Tdp有重要价值,是植入心脏起搏器的指征。

1.2.2 T波形态改变对Tdp的预测价值 (1)双峰T波:2007年,Topilski等^[11]总结30例缓慢性心律失常伴Tdp患者心电图,发现出现类似先天性2

型长QT综合征患者的双峰T波者占55%。作者将其称为LQT2型双峰T波(LQT2-like notched T wave),伴此型T波者,如QT间期 ≥ 510 ms,80%患者发生Tdp(图1B)。(2)三相T波:Topilski等^[11]还发现,59%缓慢性心律失常伴Tdp发作的患者,心电图出现“正-负-正”三相T波,由于三相T波形态与“Bump-Ahead”路标相似(图1A),作者形象地称其为“Bump-Ahead”三相T波(Bump-Ahead T wave)。上述两种T波形态改变可见于同一份心电图的不同导联(图1B)。

离子机制表明,缓慢心律失常时 I_{Kr} 及 I_{Ks} 均受阻,是出现上述T波形态改变的根本原因。

1.2.3 T-U波电交替 体表心电图毫伏级T-U波电交替表明心室复极不稳定,是患者可能发生恶性室性心律失常的可靠预测指标。

1.2.4 Tp-Te间期增大 Tp-Te间期是反映跨心室壁复极离散度的较好指标,目前Tp-Te间期增大预测Tdp^[11,12]已应用于临床。

1.2.5 “短-长-短”周期 基础心率较慢时常伴有室复极时程的延长(QT间期延长),在此基础上出现室性早搏、阵发性室上速或室速时,可由于心率突然加速(联律间期短)及突然减速(代偿间期长)而形成短-长-短周期,其使心室复极离散度显著增加,容易引起早后除极^[13],并触发Tdp。

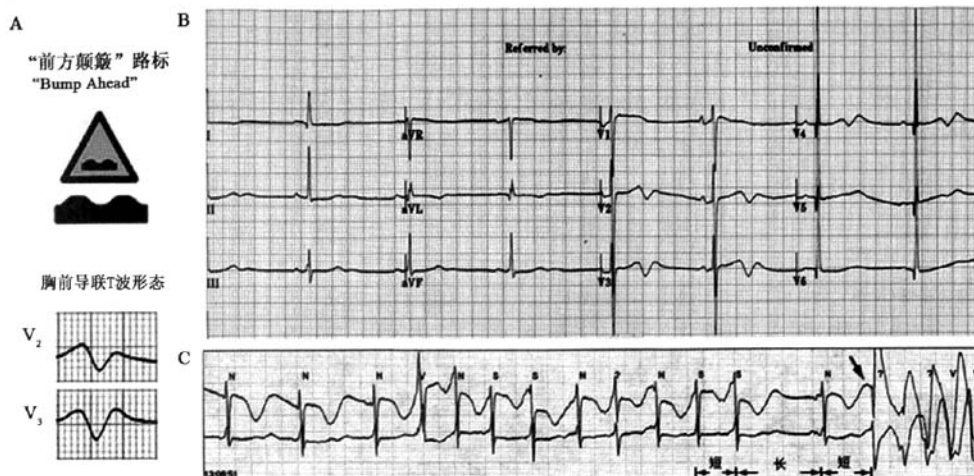
2 缓慢心律失常继发性长QT综合征的发生机制

缓慢心律失常,如窦性心动过缓继发的房扑、房颤等快速房性心律失常(慢-快综合征)引起的心房电重构已为人们熟知。近来研究表明,缓慢心室率也可引起心室电重构^[14],包括心室复极时程(QT间期)延长、心室复极离散度增加等,为Tdp等恶性室性心律失常的发作提供电生理基础,上述改变与参与心室复极的钾电流异常有关,这方面的研究已引起关注。

收稿日期:2008-06-16

作者单位:100853 北京市,中国人民解放军总医院老年心血管病研究所

作者简介:陈琪,女,1972年12月生,辽宁抚顺人,医学博士,副主任医师。Tel:13811127236



患者女性,80岁,窦性心动过缓(42~50bpm)5年,血钾降低至2.7mmol/L时Tdp反复发作。A.三相T波的形态与“前方颠簸”(Bump-Ahead)路标相似;B.患者平时心电图出现“正-负-正”三相T波;C.室上速终止后的短-长-短周期诱发Tdp,Tdp持续15s后自行终止

图1 窦性心动过缓继发性长QT综合征

2.1 缓慢心室率引起的早期心室电重构 2007年,Suto等^[6]发现家兔三度房室阻滞持续8d时的电重构(早期)具有可逆性。作者经导管射频消融家兔房室结后,给予右室起搏,先以缓慢频率(140bpm)起搏8d,再以生理频率(280bpm)起搏8d后发现,在缓慢心室率起搏当天即有QT间期延长,第8天QT间期延长达最大程度,与Tsuji等^[5]给予家兔起搏3周时的QT间期值相近,当再恢复生理频率(280bpm)起搏8d后,QT间期逐渐降至正常范围。而持续以缓慢频率(140bpm)起搏8d后,将家兔心室起搏频率从140bpm升高至210bpm,QT间期不能随心室起搏频率的加快而适应性缩短,而且71%该组家兔出现自发Tdp,上述改变并不伴心室肌细胞肥大及心功能降低。因而,缓慢心室率引起的早期心室电重构的特点包括:(1)电重构具有频率依赖性及可逆性,随缓慢心室起搏的持续,QT间期逐渐延长,随心室起搏频率恢复正常,QT间期逐渐恢复正常;(2)持续缓慢心室率使QT间期的频率适应性降低;(3)缓慢心室率持续8d后,Tdp发生率明显增加;(4)早期电重构可独立于组织重构而存在。

上述研究表明,缓慢心律失常引起的早期心室电重构是可逆的,及时恢复生理频率的心室激动可消除发生Tdp的电生理基础,但可逆性能够持续的具体时间界限尚需进一步研究证实。

2.2 缓慢心律失常引起心室电重构的离子机制 缓慢心室率引起的心室电重构与参与心室复极的两

种主要离子流 I_{Ks} 和 I_{Kr} 均显著减小有关(I_{to} 及 I_{K1} 等无改变)^[2,4~6],其中心室复极储备能力降低在缓慢心律失常继发性长QT综合征中起重要作用。

2.2.1 心室复极储备 1998年,Roden等^[15,16]提出心室复极储备(repolarization reserve)的概念:正常情况下,有多种钾电流参与心室复极,某种钾电流异常可被其他离子流的作用所补偿,从而避免心室复极时程过度延长,这种现象称为心室复极储备。而当多种钾电流异常超过了复极储备的代偿能力,可出现复极时程显著延长、复极离散度增加等异常,容易发生Tdp等恶性室性心律失常。例如,先天性LQT1患者编码 I_{Ks} 通道相关的基因异常,复极储备能力显著降低,如果再出现 I_{Kr} 减少(如低血钾),则QT间期进一步延长并常伴有Tdp发作,可见心室复极储备能力降低是发生Tdp的重要离子基础^[17]。心室复极储备是各种参与心室复极的离子共同作用以维持心室正常复极、尽量避免发生心律失常的一种保护功能^[12,18]。

2.2.2 缓慢心律失常时心室复极储备能力降低 Suto等^[2]对缓慢心律失常时 I_{Ks} 及 I_{Kr} 的变化进行深入研究。 I_{Kr} 在缓慢心室率当天即降低,对应于心电图QT间期延长;而 I_{Ks} 降低呈逐渐加重的趋势,在缓慢心室率持续第8天达最大程度,并对应于QT间期延长达最大程度、QT间期频率适应性降低、心室复极离散度显著增加以及Tdp发生率显著增加等,可见缓慢心室率持续8d后,心室复极储备能力已经不能代偿 I_{Kr} 及 I_{Ks} 减小造成的心室复极时程过

度延长,进而出现显著心室复极异常,容易出现早后除极,并通过触发机制及折返机制等引起 Tdp^[13]等恶性室性心律失常。

另外,诱发 Tdp 的危险因素也是通过破坏心室复极储备能力而发挥作用的。前述危险因素,如心力衰竭、心室肥大、利尿剂、低血钾、低血镁及基因异常等,可引起钾离子流异常,即复极储备能力降低,其与缓慢心室率共存时, I_{Kr} 和 I_{Ks} 进一步减小,Tdp 的发生率显著增加。因而,对上述高危患者应积极纠正危险因素,并治疗原发病。

3 缓慢心律失常继发性长 QT 综合征的治疗进展

缓慢心律失常继发性长 QT 综合征的治疗包括:(1)终止 Tdp 发作,如补钾补镁、甚至电除颤等;(2)提高心室率,给予阿托品、临时及永久性起搏治疗等;(3)消除危险因素及治疗基础疾病等。

Kurita 等^[10]建议,缓慢性心律失常伴 QT 间期显著延长(>700ms)者,应植入起搏器。起搏频率 ≥ 70 bpm 能有效防止 Tdp 复发^[19]。

另外,Suto 等^[2]提出生理频率的起搏能逆转缓慢心律失常引起的早期心室电重构,进而从根本上消除了 Tdp 发作的电生理基础,避免发生 Tdp 等恶性室性心律失常。可见,确定早期电重构的时间界限及其相关的离子机制是进一步研究的一个新方向。

2008 年,Diness 等^[20]的研究表明,新型抗心律失常药(NS1643)通过激活 I_{Kr} 通道,使三度房室阻滞家兔心室肌细胞 I_{Kr} 增加 50%(正常心室肌细胞增加 75%),显著缩短 QT 间期,并抑制 Tdp 的发作,提示新型的 I_{Kr} 通道激活剂可能是长 QT 综合征药物治疗研究的新方向。

参考文献

- [1] Dessertenne F. Ventricular tachycardia with 2 variable opposing foci. Arch Mal Coeur Vaiss, 1966, 59: 263-272.
- [2] Suto F, Zhu W, Chan A, et al. Ventricular rate determines early bradycardic electrical remodeling. Heart Rhythm, 2005, 2: 293-300.
- [3] Vos MA. Early rate control in complete atrioventricular block is warranted to prevent electrical remodeling; no role for ventricular activation? Heart Rhythm, 2005, 2: 301-303.
- [4] Tsuji Y, Opthof T, Uassui K, et al. Ionic mechanisms of acquired QT prolongation and torsades de pointes in rabbits with chronic complete atrioventricular block. Circulation, 2002, 106: 2012-2018.
- [5] Tsuji Y, Zicha S, Qi XY, et al. Potassium channel subunit remodeling in rabbits exposed to long-term bradycardia or tachycardia; discrete arrhythmogenic consequences related to differential delayed rectifier changes. Circulation, 2006, 113: 345-355.
- [6] Suto F, Zhu W, Chan A, et al. I_{Kr} and I_{Ks} remodeling differentially affects QT interval prolongation and dynamic adaptation to heart rate acceleration in bradycardic rabbits. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2007, 292: H1782-H1788.
- [7] Chevalier P, Bellocq C, Millat G, et al. Torsades de pointes complicating atrioventricular block: evidence for a genetic. Heart Rhythm, 2007, 4: 170-174.
- [8] Roden DM, Viswanathan PC. Genetics of acquired long QT syndrome. J Clin Invest, 2005, 115: 2025-2032.
- [9] Strasberg B, Kusniec J, Erdman S, et al. Polymorphous ventricular tachycardia and atrioventricular block. Pacing Clin Electrophysiol, 1986, 9: 522-526.
- [10] Kurita T, Ohe T, Marui N, et al. Bradycardia-induced abnormal QT prolongation in patients with complete atrioventricular block with torsades de pointes. Am J Cardiol, 1992, 69: 628-633.
- [11] Topilski I, Rogowski O, Rosso R, et al. The morphology of the QT interval predicts torsade de pointes during acquired bradyarrhythmias. J Am Coll Cardiol, 2007, 49: 320-328.
- [12] Bozkaya YT, Eroglu Z, Kayikcioglu M, et al. Repolarization characteristics and incidence of torsades de pointes in patients with acquired complete atrioventricular block. Anadolu Kardiyol Derg, 2007, 7 (Suppl 1): 98-100.
- [13] Narayan SM, Smith JM. Exploiting rate-related hysteresis in repolarization alternans to improve risk stratification for ventricular tachycardia. J Am Coll Cardiol, 2000, 35: 1485-1492.
- [14] Gross GJ. Bradycardia-mediated ventricular electrical remodeling. J Cardiovasc Electrophysiol, 2006, 17 (Suppl 1): S178-S182.
- [15] Roden DM. Taking the "idio" out of "idiosyncratic": predicting torsades de pointes. Pacing Clin Electrophysiol, 1998, 21: 1029-1034.
- [16] Roden DM, Yang T. Protecting the heart against arrhythmias: potassium current physiology and repolarization reserve. Circulation, 2005, 112: 1376-1378.

(下转第 83 页)

- (ALLHAT). JAMA, 2002;288:2981-2997.
- [7] Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with valsartan or amlodipine-based regimens; VALUE, a randomized trial. Lancet, 2004;363:2022-2031.
- [8] Poole-Wilson PA, Lubsen J, Kirwan BA, et al. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial): randomized controlled trial. Lancet, 2004;364:849-857.
- [9] Nissen SE, Tuzey EM, Libby P, et al. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure. The CAMELOT Study: a randomized controlled trial. JAMA, 2004;292:2217-2226.
- [10] Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, et al. Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS Study Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). Lancet, 2000;356:366-372.
- [11] Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. JAMA, 2003;289:2560-2572.
- [12] Sever PS, Dahlof H, Poalster NR, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid lowering Arm (ASCTO-LLA): a multicentre randomized controlled trial. Lancet, 2003;361:1149-1158.

(上接第 76 页)

滨、6-巯嘌呤等药物,外周血白细胞最低下降至 $3.0 \times 10^9/L$,原幼细胞比例为 98%。后开始予异基因 CIK 细胞免疫治疗,1 周后外周血白血病细胞比例下降至 50%。但在 CIK 细胞治疗 3 周后,患者因呼吸衰竭而死亡,并于死亡第 2 天进行了尸体解剖。

3 死亡讨论

朱宏丽医师:患者为老年急性非淋巴细胞白血病,从诊断到死亡病史 1 年余。期间接受了多个疗程不同剂量的一线 and 二线治疗,但白血病始终呈进展状态。期间虽然短暂缓解,但从免疫分型上看属不完全缓解。该病例为典型的难治、复发性白血病。在化疗难以进行的情况下,开展了半相合的异基因 CIK 细胞治疗。在 CIK 细胞治疗后外周血白血病细胞比例由 90%降至 50%,提示治疗有效,但终因病情进展而死亡。在白血病细胞比例下降同时,出

现一过性全身皮疹(图 1)和肝功能异常(图 2),提示有轻度的移植物抗宿主效应,但均轻微,表明半相合 CIK 细胞治疗是安全的。

宋志刚医师:急性非淋巴细胞白血病伴全身多脏器累及,包括:肝、脾、肺、肾、消化道、肾上腺、前列腺、睾丸、膈肌及纵隔以及肺门淋巴结;胸段脊髓中央管周围出血,周边血管腔内见白血病细胞;双肺瘀血伴肺泡腔内出血,左肺下叶局部出血、水肿。肋骨内的造血增生极其活跃,说明移植物抗宿主效应很轻,其死亡原因为急性白血病累及全身多脏器致呼吸功能衰竭为主的多脏器功能衰竭死亡。

(参加讨论医师:杨波、卢学春、达万明、汪月增、楼方定、姚善谦、韩为东、纪树荃、宋志刚)
(杨波 整理)

(上接第 79 页)

- [17] Swan H, Saarinen K, Kontula K, et al. Evaluation of QT interval duration and dispersion and proposed clinical criteria in diagnosis of long QT syndrome in patients with a genetically uniform type of LQT1. J Am Coll Cardiol, 1998, 32: 486-491.
- [18] Silva J, Rudy Y. Subunit interaction determines I_{Ks} participation in cardiac repolarization and repolarization reserve. Circulation, 2005, 112:1384-1391.
- [19] Pinski SL, Eguia LE, Trohman RG. What is the minimal pacing rate that prevents torsades de pointes? Insights from patients with permanent pacemakers. Pacing Clin Electrophysiol, 2002, 25:1612-1615.
- [20] Diness TG, Yeh YH, Qi XY, et al. Antiarrhythmic properties of a rapid delayed-rectifier current activator in rabbit models of acquired long QT syndrome. Cardiovasc Res, 2008, 79:61-69.