

周金台 编著

长QT综合征 与 尖端扭转型室性心动过速

Long QT Syndrome & Torsade de Pointes

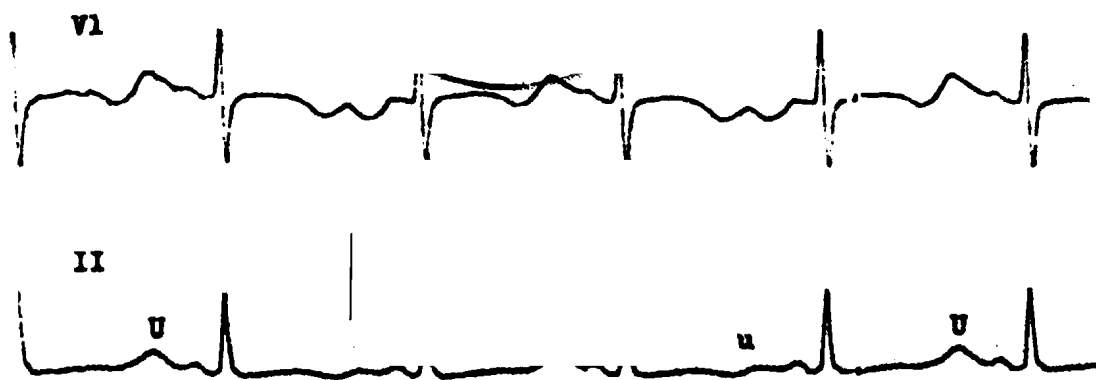


天津科技翻译出版公司

长 QT 综合征 与 尖端扭转型室性心动过速

Long QT Syndrome & Torsade de Pointes

周金台 编著



天津科技翻译出版公司

图书在版编目 (CIP) 数据

长 QT 综合征与尖端扭转型室性心动过速/周金台编著.
—天津:天津科技翻译出版公司,2008.9
ISBN 978-7-5433-2327-8

I. 长… II. 周… III. 心动过速-诊疗 IV. R541.7

中国版本图书馆CIP数据核字 (2008) 第070017号

出 版: 天津科技翻译出版公司

出 版 人: 蔡 颢

地 址: 天津市南开区白堤路 244 号

邮政编码: 300192

电 话: (022)87894896

传 真: (022)87895650

网 址: [www. tsttpc. com](http://www.tsttpc.com)

印 刷:

发 行: 全国新华书店

版本记录: 787×1092 16 开本 6.75 印张 86 千字 配图 66 幅

2008 年 9 月第 1 版 2008 年 9 月第 1 次印刷

定价: 35.00 元

(如发现印装问题, 可与出版社调换)



前言

长 QT 综合征(LQTS)与尖端扭转型室性心动过速(TdP)是心脏性猝死的重要原因,应引起高度关注。我所遇到的患者中有两例均于 8 岁时因老师提问而引起首次昏厥,频繁发作;女性患者一天发作可高达 5 次,男性患者一天可发作 15 次之多,均由于被误诊为癫痫发作,而未能脱离病痛与危险;男性患者因昏厥抽搐变成植物人达两个月之久,经他母亲精心护理而复苏。所以在儿童和青少年人群中,一旦发现昏厥或昏厥前症状,心脏停跳或心脏猝死,必须引起医护人员对长 QT 综合征的高度警惕,以避免漏诊而得不到及时合理治疗。Schwartz 等(1993)指出 LQTS 未治疗的死亡率很高,昏厥后一年达 20%,10 年达 50%;经长期正确治疗者可降低到 5%以下,他们呼吁要早期确诊和有效治疗。我国 LQTS 注册患者统计资料(Li CL 和 Hu DY 等,2004)表明患者因服用普萘洛尔剂量过小而严重影响疗效,亦指出急需对医师与患者进行教育。Zipes(1991)指出通过长 QT 综合征的研究有利于解决室性心动过速与心室颤动的预防和治疗。Camm 等认为 LQTS 领域研究发展很快,应用先天性 LQTS 模型能解析很多药物引起潜在基因突变携带者 QT 间期延长与心脏猝死的危险,是值得高度重视的问题,并于 2004 年编写《后天获得性长 QT 综合征》一书。我们于 1990 年采用单相动作电位和心电图记录结合程序刺激技术及肾上腺素静滴的方法,首次阐明家族性长 QT 综合征伴发尖端扭转型室性心动过速起源于同步出现的早期后除极(EAD)与大 U 波(Zhou JT 等,1992)。上述有关诊断和治疗问题激励着我决定结合作者对 LQTS 的临床经验编写本书,并于 2008 年 4 月 27 日在“第二届全国昏厥与心脏猝死预防专题研讨会”上进行重点介绍,目的在于引起临床医师的进一步关注与重视。

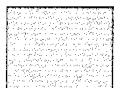
这类患者以昏厥与心脏猝死的发病年龄多数较轻和心电图可记录到 QT 间期延长和尖端扭转型室速为特征,所以常可在小儿科、神经科、急诊科、普通内科、心脏科及心电图学科就诊检查,一旦得到正确诊断,就有获救希望。

文中有值得参考的地方,亦难免有错误之处,希望医务界同道不吝指正。

天津医科大学总医院心脏内科 周金台医师

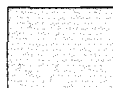
E-Mail: jintaizhou@yahoo.com

2008 年 8 月 27 日



氯化铯引起室性心律失常的机制，并在国际上首先阐明家族性长 QTU 综合征伴发尖端扭转型室速的发病机制与早期后除极有关 (PACE, 1992, 15: 2164), 获国家科委科技成果证书。在 2006 年中国心电学论坛资深专家心电学专题讲座上, 作“长 QT 综合征尖端扭转型室速的机制与处理”的专题报告。在国内发表论文百余篇, 在国际权威杂志发表全文论著 6 篇和会议论文摘要 20 余篇。编写水电酸碱平衡和临床心脏电生理学进展等专著, 并参与编写十多部相关专著。多次参加国际学术会议并宣读论文。

1977 年天津市科技战线表彰大会授予《心脏起搏器研制与应用》“先进科技工作者”荣誉证书; 1992 年国务院颁发突出贡献科技专家证书, 并享受特殊津贴待遇。1994 年中国心功能学会授予“心脏起搏特殊功勋奖”荣誉杯; 2002 年中华医学会心电生理与起搏学分会授予“对我国心脏电生理和起搏事业做出卓越贡献”的荣誉奖牌。2003 年在第一届全国动态心电图研讨会上中华医学会等授予“第三届黄宛心电学奖”的荣誉奖杯与证书, 以表彰“50 多年来在心电图、心脏电生理和人工心脏起搏器等方面做出巨大贡献”。2006 年在第 9 届中国介入心脏病学论坛会议上, 中华医学会授予“中国介入心脏病学终生成就奖”荣誉奖牌。在 2008 年第十次全国心血管病学术大会上中华医学会授予“第一批中华医学会心血管病学会专家会员 (FCSC)”奖牌与证书。



感 谢

这本小册子的出版得到各方面的支持,首先是得到心脏内科主任万征教授及很多医师、护士和技术人员的支持,其中包括对长 QT 综合征与尖端扭转型室性心动过速患者的检查、诊断、护理和治疗,提供有关资料,还包括我家庭的支持,成为编写本书的基础。我的研究生,现任浙江大学第一医院心脏科副主任郑良荣教授,我院心电学室王志毅主任、李琼和薛丽晶主管技师均为这类患者做过相关的重要工作。第一例就能得到及时诊断和有效治疗与医、护、技人员对某些临床心脏电生理学检查的通力合作是分不开的。还要对华中科技大学协和医院杨钧国教授,西安交通大学第一医院崔长琮教授,北京大学人民医院李翠兰教授和刘文玲教授,阜外医院浦介麟教授提供部分资料和/或为本书校阅部分内容,深表谢意。最后,要感谢出版社为本书校阅并顺利出版,使本书提前与读者见面。



本书要点与说明

1. 1990 年我们应用心电图和单相动作电位记录技术结合程序刺激和肾上腺素静脉增量点滴方法, 阐明家族性长 QT 综合征伴发尖端扭转型室速的发病机制与同步出现的早期后除极和大 U 波有关。

2. 2004~2008 年 Antzelevitch、Shimizu 和严干新等进行心脏电生理学、细胞学研究和文献综述, 用 LQT1、LQT2 和 LQT3 动物模型阐明 TdP 发生与心室复极离散度增大和交感神经药物作用有关。

3. 本书介绍 TdP 和 LQTS 的发生机制; TdP 和 LQTS 的诊断方法; TdP 的紧急处理; 全面介绍先天性长 QT 综合征的永久性综合治疗与尖端扭转型室速的预防。

4. 本书又为临床诊断提供具体病例及其系列心电图等变化的分析。

5. 本书参考文献按照作者的姓名英文字母或汉语拼音字母及其发表年份排序, 易于查阅。

6. 本书适合于小儿科医师、神经科医师、普通内科医师、急诊科医师、心脏内科医师和心电图工作者参阅。

目 录

绪 言	1
第一章 尖端扭转型室性心动过速的心电图特征与命名	2
一、尖端扭转型室性心动过速的心电图特征	2
二、尖端扭转型室性心动过速的命名:是一个综合征?	2
第二章 长 QT 综合征与尖端扭转型室性心动过速的发病机制	3
一、心脏电生理学机制	3
二、尖端扭转型室性心动过速的诱发模式	12
三、心室复极离散度增大或早期后除极幅度增高是 尖端扭转型室速的发生机制?	12
四、尖端扭转型室性心动过速的细胞学机制	15
五、先天性长 QT 综合征的遗传基因和基因突变	20
六、后天获得性长 QT 综合征与尖端扭转型室速的 发病因素和潜在基因	21
第三章 长 QT 综合征的遗传学基础	26
第四章 长 QT 综合征的分类、临床和心电图特征	31
一、长 QT 综合征的分类	31
二、先天性长 QT 综合征的临床特征	32
三、先天性长 QT 综合征的心电图特征	34
四、后天获得性长 QT 综合征的心电图特征	38
五、引起 QT 间期延长的药物	38
第五章 离子通道基因与心脏动作电位	40
第六章 长 QT 综合征基因型与表现型的相关性	42

第七章 长 QT 综合征与尖端扭转型室速的临床诊断	44
一、先天性长 QT 综合征的诊断要点	45
二、3 种常见先天性长 QT 综合征基因类型的鉴别诊断	45
三、心电图运动负荷试验对 LQTS 分型的诊断意义	45
四、肾上腺素诱发试验对 LQTS 分型的诊断意义	47
五、IKr 通道阻滞剂红霉素输液对诊断潜在 LQT2 患者的价值	49
六、长 QT 综合征与尖端扭转型室性心动过速临床诊断的分析范例	49
第八章 尖端扭转型室性心动过速的紧急处理	75
第九章 先天性长 QT 综合征的长期治疗	
(肾上腺素-依赖性尖端扭转型室性心动过速的预防)	77
一、 β -肾上腺素阻滞剂的治疗	77
二、左胸交感神经切除术	78
三、永久性起搏器治疗	78
四、植入式复律除颤器	82
五、临床与实验为基础的基因突变分型特效治疗	82
六、无症状长 QT 综合征患者的治疗	84
七、对患者的教育	84
八、家族成员的普查	84
第十章 LQTS 治疗的流程图解	86
参考文献	88

绪言

长 QT 综合征表现为心电图 QT 间期延长并可引起尖端扭转型室性心动过速(简称扭转型室速, TdP)而导致昏厥,甚至心脏性猝死。大多数先天性长 QT 综合征是一种跨膜离子通道蛋白疾病,起源于编码跨膜钠或钾离子通道蛋白的基因中的基因突变(Towbin, 2001)。在电生理学上,这些突变减慢内向除极的钠离子流失活或减少外向延迟整流钾离子流而引起早期后除极(EAD)幅度增高与心室复极离散度(TDR)增大,是导致长 QT 综合征的临床表现的重要原因(Grant, 2001; Tristani-Firouzi, 2001)。其诊断依靠临床症状、心电图特征和家族成员的病史。后天获得性长 QT 综合征常有服用特种药物或电解质失衡等病史,可因多个危险因素相互作用而导致 QT 间期延长并可诱发 TdP 的发作(Khan 等, 2002)。

尖端扭转型室性心动过速的特征性心电图表现是 QRS 波尖端沿着等电线扭转,可见于先天性(肾上腺素-依赖性)和后

天获得性(间歇-依赖性)长 QT 综合征。两者具有相同的心脏膜缺陷,但其发病因素和/或原因不完全相同,所以其治疗也不完全相同。扭转型室速患者的病情多变,常可恶化并演变为心室颤动与心脏性猝死。

“尖端扭转型室性心动过速”是 20 世纪 60 年代初一位法国心脏病学专家 Francois Dessertenne 首先命名,并描述为在心电图上具有独特表现的一种多形性心室性心动过速。其后,“尖端扭转型室性心动过速”的临床表现很快被临床医师认识到:它不仅是一种很普通的疾病,而且是一种非常重要的临床综合征。在刚提出这一尖端扭转型室性心动过速的疾病时,就必须与其他类型的室性心动过速做出鉴别诊断。然而在刚提出并描述这一个新病种的当时,做出十分明确的诊断必然会存在不少困难,甚至会引起一些医师的疑问。时至今日,不仅没有人怀疑它作为一个独特的临床综合征存在,而且已成为世界上临床医学与实验室研究的热点之一。

第一章

尖端扭转型室性心动过速的心电图特征与命名

一、尖端扭转型室性心动过速的心电图特征

尖端扭转型室性心动过速最主要的心电图特征是其 QRS 综合波的尖端沿着心电图等电线环绕,通常扭转一次包含 5~12 个同一尖端指向的 QRS 综合波。每个周期的 QRS 综合波幅度,形态与间期呈现动态变化而常常可出现像两头尖中间粗大的梭形样外观。最好采用多导联心电图机记录,因为有时具有尖端扭转型室速的 QRS 综合波特征性图形常不能在所有导联上都表现出来。TdP 心率为 150~250 次/分,可达 300 次/分。TdP 的第一心搏配对间期通常为 500~700 ms,或长达 800ms,较短的配对间期(400ms)也可偶然见到;这个配对间期通常较为恒定(相反的,多形性室性心动过速的配对间期趋向于稍短,或极短)。因为扭转型室速的发作过程通常是较为短暂的,所以常可自行终止,或甚至于可以未被患者感受到。但是 TdP 可具有快速连续地频繁复发的趋势,所以常可引起昏厥和癫痫样抽搐,并可由 TdP 转变为心室性纤维颤动(VF)而导致心脏性猝死(SCD)(Khan,2002;Coumel,1984)。

二、尖端扭转型室性心动过速的命名:是一个综合征?

Schammaroth(1971)认为对于心脏病学家而言,TdP 仅是一种心电图诊断,它必须伴随一组已知的原因如先天性 QT 间期延长,或应用过特种药物,具有低血钾和心脏阻滞等因素的影响。Krikler(1976)把 TdP 描述成一种综合征,包括心律失常,窦律时 QT 间期延长和低血钾等。Coumel(1984)亦把 TdP 作为一个综合征描述,理由是在发生机制和诊断与治疗方面都不是完全单一的与特异的,其相关的病因与不同的治疗均是综合征的组成要素。Curtis(1991)开门见山地指出:应当抛弃“TdP”的名称,TdP 仅是临床综合征(QT 延长者可称为心室复极延迟综合征)中的一部分。Tzivoni 等(1991)建议保留“TdP”的名称,其理由也是要区别于其他类型的室速,以避免失去警觉而应用延长 QT 间期药物而导致心脏性猝死。目前认为心室跨壁复极离散度增大,EAD 幅度与交感神经兴奋性增高,编码离子通道蛋白的基因突变(包括临床下)都是引起这个综合征的重要机制。

第二章

长 QT 综合征与尖端扭转型室性心动过速的发病机制

一、心脏电生理学机制

尖端扭转型室性心动过速可发生于先天性(肾上腺素-依赖性)和后天获得性(间歇-依赖性)长 QT 综合征患者。Jackman 等(1984,1988)认为这两种长 QT 综合征类型的区别是:决定于是否与交感神经系统功能的相关性。其后,Ben-David 与 Zipes(1988,1990)和 Shimizu(1991,1994)均曾采用单相动作电位(MAP)记录技术分别在氯化铯动物模型与有对照组的 6 例非家族性长 QT 综合征患者的研究进一步证明交感神经系统活动或去甲基肾上腺素应用均可使早期后除极(EAD)幅度增高达到阈电位,进而诱发尖端扭转型室速。图 1 系我院 1 例 LQTS 患者 TdP 发作过程连续记录到的单导联心电图。TdP 的第一个心搏(诱发 TdP 的室早)的配对间期为 520ms,此间期名为短周期,同一患者这一间期长度常较为恒定(又名晚期外收缩),其长度常比一般多形性室速的配对间期较长,被认为具有一定的临床鉴别诊断意义;此间期之前的周期发生在室性早搏之后,长达 1400ms,名为长周期(又名代偿间期,或名室早后长间期),引起这个长周期的室性早搏的配对间期为 680ms,也名为短周期。结果形成“短-长-短顺序”(S-L-S 顺序)的特征性变化。El-Sherif 等(1989)对 1 例奎尼丁引起的和 Zhou JT 等(1992)对 1 例家族性长 QT 综合征引起的 LQTS 患者的临床研究发现 TdP 的第

一个室性搏动发生在同步出现的 EAD 和大 U 波的顶峰,因而证明了这个室性搏动起源于 EAD 引起的触发活动。Shimizu 等(1991)认为单相动作电位时程(MAPD90)离散度明显增高可能是在 TdP 的第一个室性早搏被 EAD 触发后 TdP 得以维持的一种折返机制的作用。图 1A、B 为连续记录,显示 TdP 共扭转 10 余次,持续达 39 秒后恢复窦性心律,此时 QTU 间期仍明显延长(640ms),QTc=688ms,T 波呈切迹样表现。

图 2A 为一例先天性长 QT 综合征的 64 岁女性患者,TdP 的发生属于间歇-依赖性长 QT 综合征,TdP 自发终止后出现 2:1 AV 阻滞(图 2B),在此次发病前 19 个月的一次昏厥发作后也同样记录到 QT 间期延长伴功能性 2:1 AV 阻滞。

Zhou JT 等(1992)报道病例的临床研究显示大 U 波与 EAD 同步出现的现象不仅可发生在间歇-依赖性先天性长 QT 综合征(短-长-短顺序为特征)的心电图上(图 3 和图 4);也可发生在窦性心律加速期间的 U 波幅度进行性增大的肾上腺素-依赖性先天性长 QT 综合征(图 5)的同一名患者的心电图上(图 6)。

同一患者在进行静脉输入肾上腺素浓度递增期间发现同步出现的大 U 波和 EAD,进一步证明了肾上腺素可以使先天性长 QT 综合征患者出现 QTU 间期显著延长并具有同步出现的大 U 波与 EAD(图 6)。因此,证明在同一患者可以在不同的条件下和在不同时间发作

肾上腺素-依赖性尖端扭转型室速和间歇-依赖性尖端扭转型室速的临床表现 (Zhou JT 等,1992)。

临床研究表明,心房起搏频率递增至 190bpm, 然后终止时 U 波明显增大直立。

起搏率增至 200bpm 时引起 QT 间期明显延长和大 U 波, 后者引起间歇-依赖性双向性室性心动过速 (图 7)(周金台等, 1991)。

郑良荣等(1992)报道以静脉注射氯

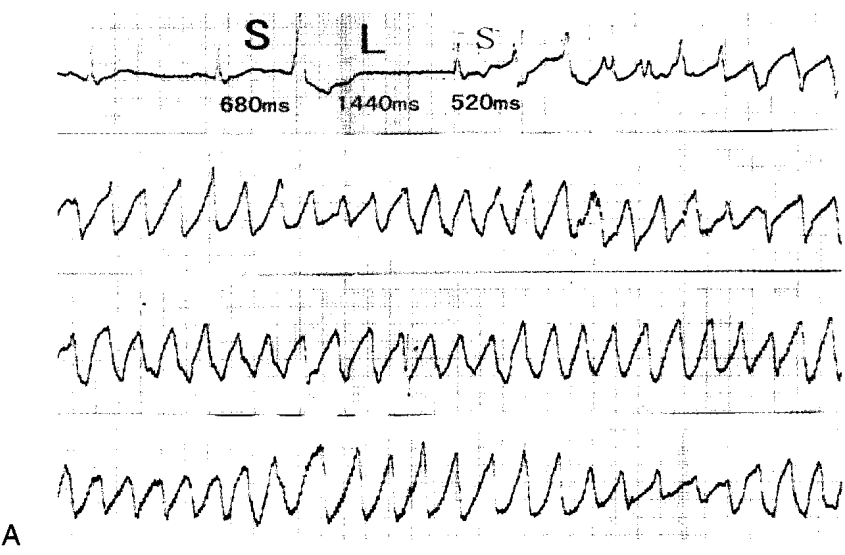


图 1A: 尖端扭转型室性心动过速的心电图表现, II 导联连续记录。图显示 S-L-S 顺序的特征, 3 个 R-R 间期依次为 680ms、1440ms 和 520ms。

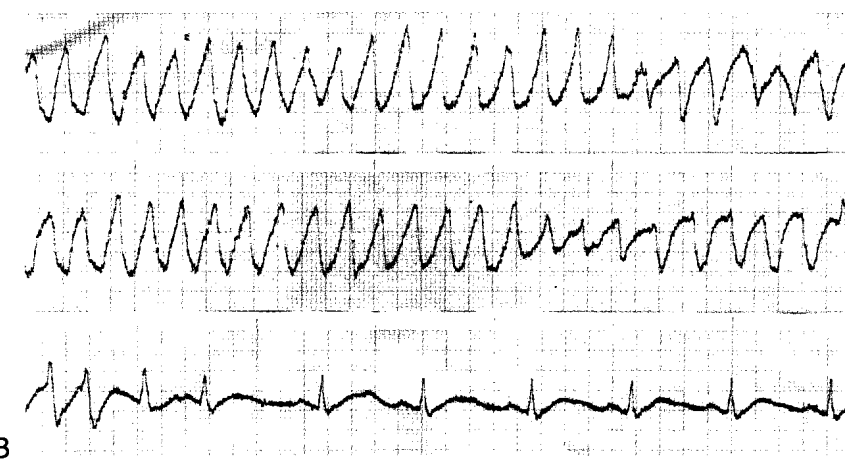


图 1B: 系 A 的 II 导联连续记录, 尖端扭转型室性心动过速的心电图自发性恢复窦性心律时: QT= 640 ms, QTc = 688ms, T 波呈切迹样变化, 可符合 LQTS 的临床表现。

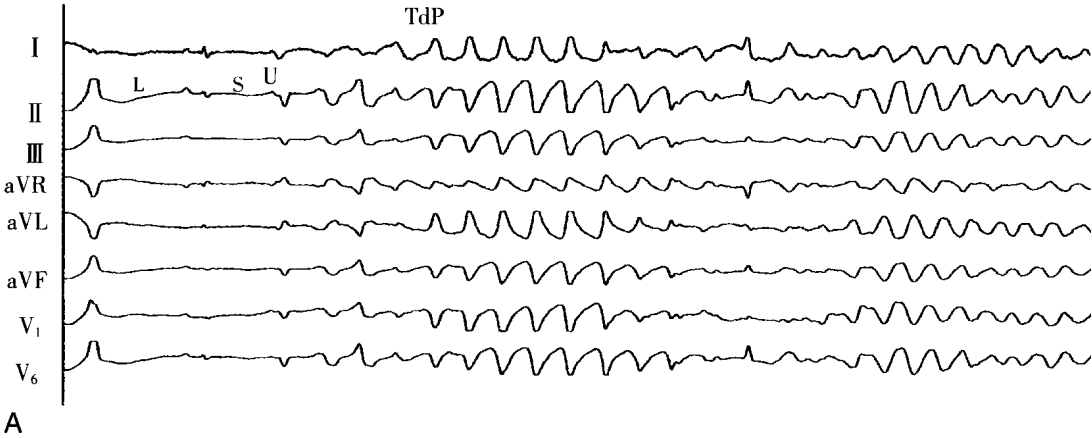


图 2A: 短-长-短(S-L-S)顺序引起之尖端扭转型室速的 64 岁女性患者心电图。

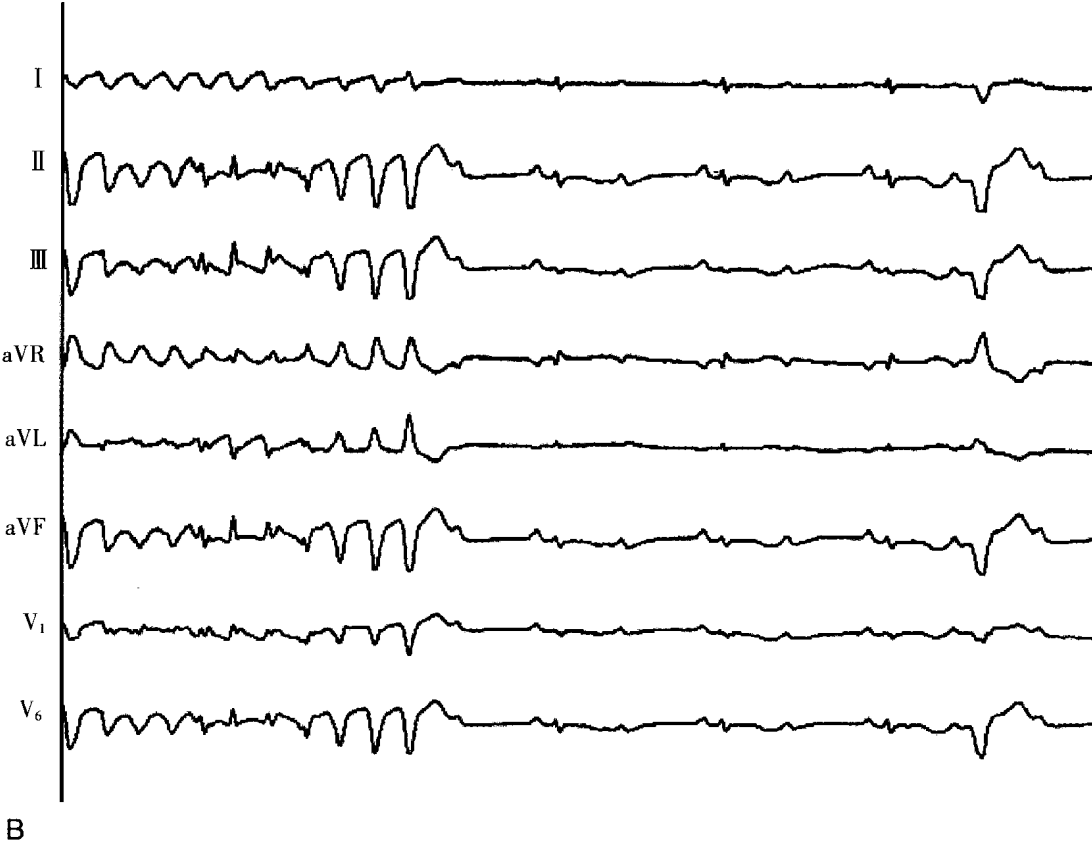


图 2B: TdP 自发终止后立刻出现功能性 2:1 AV 阻滞。

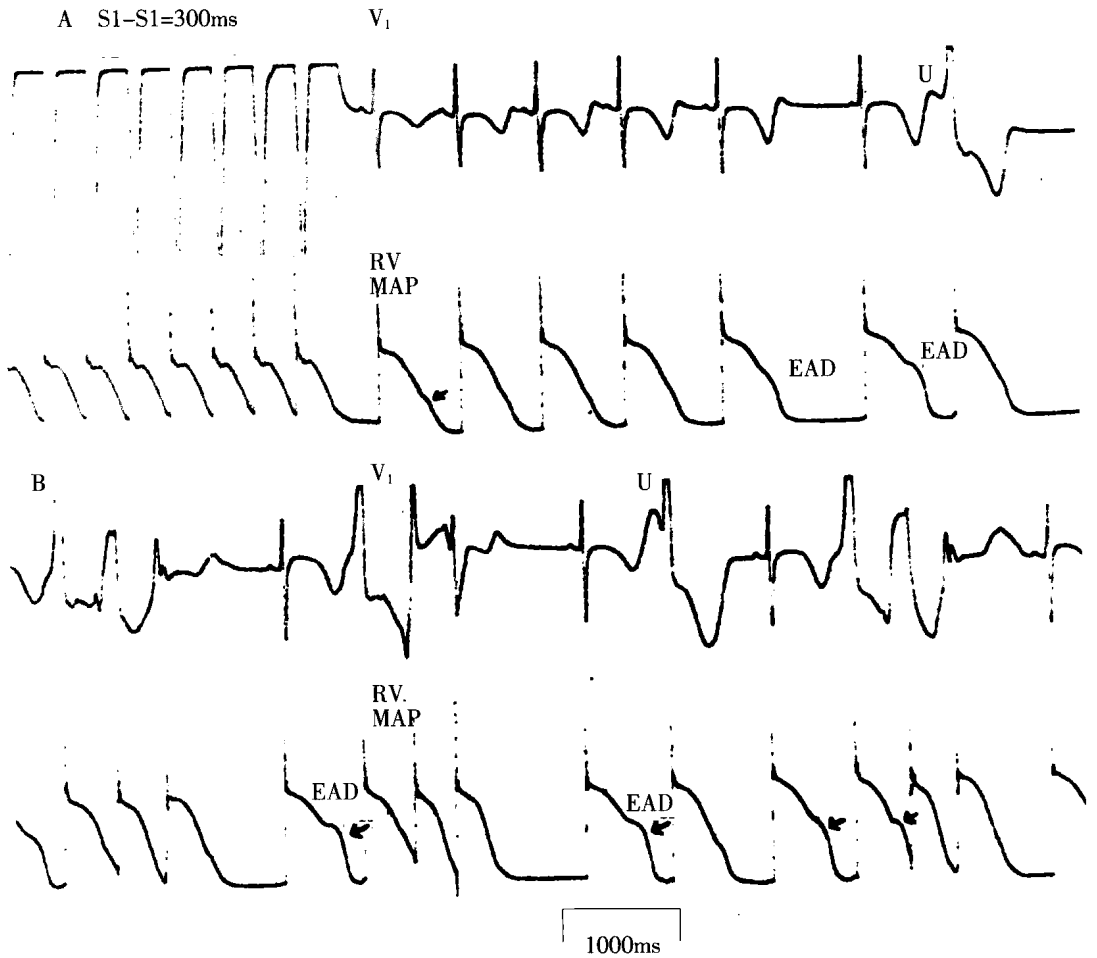


图3 一名家族性长 QT 综合征的 17 岁女性患者,采用 16 个心室脉冲刺激(周长 S1-S1=300ms)后可诱发出继发性间歇后同步出现的早期后除极 (EAD) 和大 U 波,伴发 2 个和 3 个连发的室性期外收缩 (TdP),其发病表现为 S-L-S 顺序的间歇-依赖性尖端扭转型室速。



图4 重复上述心室程序电刺激的方法,同样在停止电刺激后出现继发性EAD、大U波、短暂的尖端扭转型室速。注意EAD与大U波的同步出现。

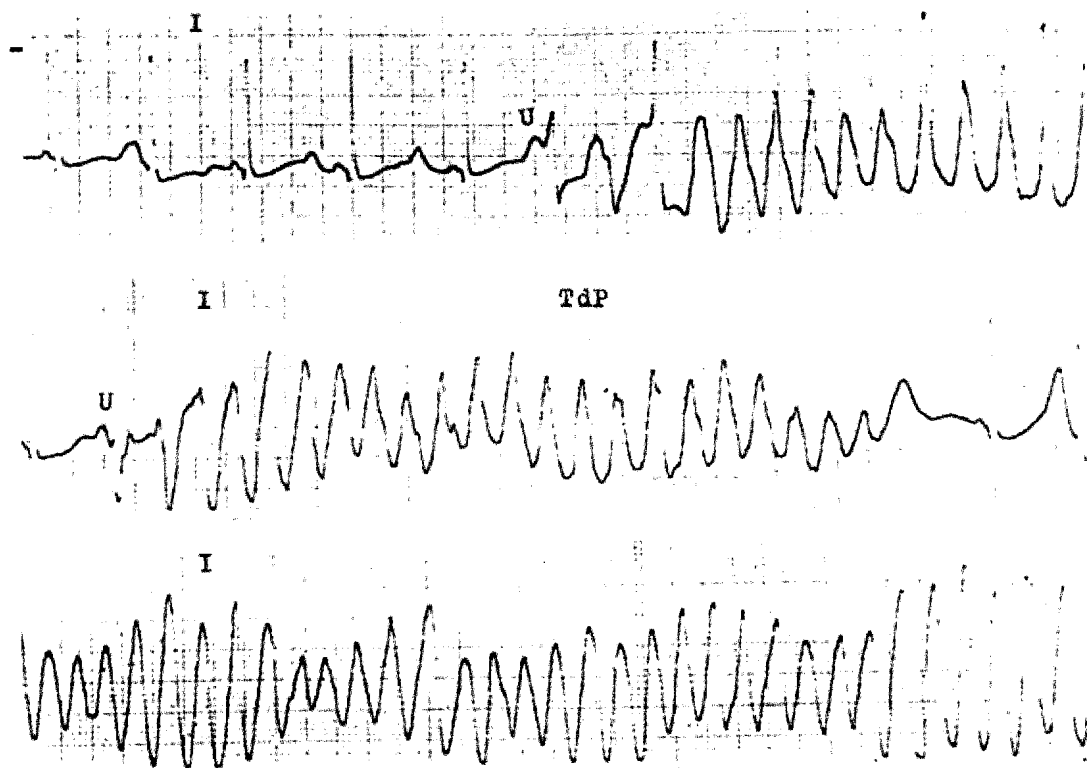


图5 上条图显示TdP的第一个室性早搏是起始于进行性增大的大U波顶峰(无长间歇出现)。这是一个典型的肾上腺素-依赖性长QT综合征伴发尖端扭转型室速的心电图表现。