

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2019.04.018

· 综述 ·

儿童心源性晕厥的病因研究进展

杨苑 综述, 刘晓燕 审校 (重庆医科大学附属儿童医院, 重庆 400014)

[中图分类号] R725.4

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2019)04-0054-05

Advances of Etiology of Cardiac Syncope in Children

Yang Yuan, Liu Xiaoyan (Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China)

晕厥是指一过性全脑血液低灌注导致的短暂意识丧失及体位不能维持的症状,其特点为发生迅速、一过性、自限性并能够完全恢复^[1]。晕厥是临床上常见症状,晕厥患儿占急诊科就诊患儿的 1%~2%^[2]。全国多中心大样本儿童晕厥基础疾病研究显示,自主神经介导性晕厥占 70%~80%,是最常见的病因;心源性晕厥(cardiac syncope, CS)占 2%~3%,是第 2 位的病因^[3]。虽然 CS 所占比例不高,但危害大,猝死风险高,其 1 年内病死率可高达 33%,儿童和青少年运动员猝死事件中,19%的猝死者曾有晕厥或晕厥先兆(仅有短暂的意识状态改变,而无意识丧失)病史^[4]。对晕厥儿童首先应进行初步评估,通过详细的病史采集、体格检查、卧立位的血压及心电图可初步分类。而异常心电图、活动或仰卧位发作、不明原因猝死家族史、结构性心血管病史、晕厥发作紧随心悸则常常提示 CS^[4]。儿童 CS 病因大致分为两类,即心律失常性和器质性心血管疾病性,心律失常性最常见,部分疾病兼有以上两种因素。如果初步评估提示为心律失常性晕厥,应行心电监测;既往有心脏病史或初步评估后提示有器质性心血管疾病者,应行超声心动图检查明确^[5]。儿童 CS 病因多样,与成人不完全一致,不同病因 CS 治疗措施不同,快速识别及明确 CS 病因对恰当治疗、改善预后十分必要。笔者现就儿童常见 CS 病因及特点作一综述。

1 心律失常性晕厥

儿童心律失常性晕厥可继发于病毒性心肌炎、内科介入及心脏外科手术后的并发症、心肌病、起搏器或植入式心脏除颤复律器(ICD)功能障碍、电解质紊乱、抗心律失常药物不良反应等,也可因自身基因突变引起。心律失常引起血流动力学障碍,心输出量骤减或循环中断,引起脑供血不足是心律失常性晕厥或心源性猝死发生的根本原因。当晕厥发生时心电监测技术检测到缓慢性或快速性心律失常是诊断心律失常性晕厥的金标准。当两者缺乏相关性时,发现下面任意一种严重心律失常也有诊断意义,即 II° II 型或 III° 房室传导阻滞(atrioventricular block, AVB),心室停搏>3 s,快速持久的

阵发性室性心动过速(ventricular tachycardia, VT)或室上性心动过速(supra ventricular tachycardia, SVT)^[1]。目前常用的心电监测技术主要包括院内心电监测、Holter 心电图、植入式循环记录仪和远程心电监测等。

1.1 缓慢性心律失常

在心律失常性晕厥中,儿童以缓慢性心律失常引起者常见。张清友等^[6]报道,23 例 CS 患儿中 18 例由心律失常引起,其中缓慢性心律失常占 13 例。缓慢性心律失常性晕厥主要出现在 II° II 型及以上的 AVB 和窦房结功能异常(sinus node dysfunction, SND)两种疾病中,晕厥的发生与长时间的心脏停搏或严重的心动过缓有关。有研究^[7]发现,III° AVB 伴晕厥患者 40% 的心室停搏由室性早搏诱发,提示 III° AVB 时,室性早搏可抑制逸搏发生而出现室性停搏,患者会因室性停搏时间长而出现晕厥,室性停搏>3 s 是晕厥发生的临界值。儿童以先天性 AVB 为主,这与母孕期宫内发育异常有关。宫内感染或缺氧使房室结细胞发育障碍,出生后出现传导阻滞。儿童获得性 AVB 主要由心肌炎、先天性心脏病内科介入术(尤其室间隔缺损封堵术)及心脏外科手术后引起^[8]。在临床,因 AVB 而出现晕厥的患儿,其基础疾病以暴发性心肌炎多见,且心电图常常呈 III° AVB。50% 的 SND 患者出现过晕厥。当窦房结和房室结双结节病变时,可出现窦性心动过缓伴房室交界区起搏功能障碍,房室交界区逸搏或逸搏心律明显延迟及房室交界区传出阻滞是导致 SND 晕厥发生的机制。有研究^[9]提出,植入起搏器是治疗 SND 的重要手段,但不能减少晕厥发作。有晕厥史的 SND 者,即使植入起搏器,仍比无晕厥史者病死率高。1 415 例 SND 患者植入起搏器后,17.5% 仍发生了晕厥,其中 0~39 岁的有 7 例,占 2.8%。儿童 SND 相对少见,尚缺乏大样本相关研究统计。

1.2 快速性心律失常

VT 和 SVT 均可引起晕厥发作。VT 导致晕厥发生与基础疾病、心功能状态及过快的心室率有关,且前两者作用更明显。心电图主要表现为尖端扭转型 VT 或多形性 VT,也可见快速单形性 VT。SVT 是儿童常见的快

作者简介:杨苑(1989.09-),女,硕士,住院医师,主要从事儿童心血管疾病研究,E-mail: yy446955750@qq.com。

速性心律失常,过快的心室率会导致心脏舒张期充盈障碍和心搏量降低,引起血压下降,脑供血不足从而发生晕厥。SVT 发生在非器质性心脏病患儿中多引起晕厥先兆,但器质性心脏病儿童若发生快速、持久 SVT 则常引起晕厥发作。SVT 心电图主要表现为阵发性室上性心动过速、房性心动过速、心房扑动、心房纤颤等。

1.3 遗传性原发性心律失常综合征

此类心律失常常致命,青少年发病居多,往往以运动后不明原因晕厥或晕厥先兆而就诊,多有晕厥或猝死家族史。超声心动图很少发现心脏结构异常,未发作时心电图可正常,可进行运动试验诱发发作。基因检测对于诊断、预防及治疗该类疾病有重要作用。主要涉及长 QT 间期综合征(long QT syndrome, LQTS)、儿茶酚胺敏感性多形性室速(catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia, CPVT)、Brugada 综合征、短 QT 间期综合征(short QT syndrome, SQTS)等与编码心脏离子通道的基因突变有关的离子通道病^[10]。

LQTS 是儿童 CS 常见病因。分子遗传学研究共确认了致病基因的 15 个亚型,经证实 75% 的 LQTS 是由 KCNQ1 (LQT1)、KCNH2 (LQT2) 和 SCN5A (LQT3) 三个基因突变引起的,最常见的为 KCNQ1 (LQT1)^[10],而国内以 KCNH2 (LQT2) 多见^[11]。LQTS 易发生尖端扭转型室速引起反复晕厥发作、室颤甚至猝死。约 62% 的 LQT1 型患者心脏事件发生在运动中;43% 的 LQT2 型患者发生与情绪激动或压力有关;39% 的 LQT3 型患者多发生在睡眠时,只有 13% 发生在运动中。男性首次心脏事件(如晕厥等)发作平均年龄为 8 岁,女性为 14 岁。QTc ≥ 500 ms 及晕厥发作是提示预后差的危险因素^[12]。

CPVT 发病率约为 1/10 000,发病年龄为 11~21 岁,晕厥是其最常见症状。一组平均年龄为 11 岁的大样本 CPVT 研究显示,在所有的临床症状中,晕厥占 64%,心脏骤停占 33%,心悸占 7%,胸痛占 4%^[13]。CPVT 未经治疗,病死率高,在 20~30 岁时达到 30%~50%^[14]。第一次晕厥发生的年龄与疾病的严重程度相关,发作越早,预后越差。发作时因儿茶酚胺分泌过多引起心室纤颤,降低心输出量,引起脑灌注不足,从而出现晕厥。心电图正常时运动试验及儿茶酚胺激发试验后呈现室性异位节律有诊断意义^[10]。

Brugada 综合征发病率在 1/5 000~1/2 000 之间,男性发病率高,在儿童及年轻运动员的心源性猝死中,4%~12% 是源于 Brugada 综合征。晕厥约占本病所有临床症状的 14%,且大多数发生在休息或静止时,发作时心电图表现为室颤等致命性 VT^[15]。而发热时发生心律失常则更易诱发心源性晕厥^[16]。

SQTS 是一种少见的离子通道病,老年人多,儿童病例报道较少。SQTS 为常染色体显性遗传病,主要涉及 6 个突变基因,其中 3 个突变基因(KCNJ2、KCNQ1 和 KCNH2)最常见,其编码钾离子通道,可诱导快速的钾电流,加强钾离子通道功能,缩短复极化时间,出现室性心

律失常、房颤而导致反复晕厥发作。嘈杂环境、运动均可诱发,部分晕厥也可发生在休息、日常运动时。SQTS 儿童期即可发病,是婴儿猝死综合征的病因之一。有报道显示,62% 的患者有临床症状,最常见的表现为心脏骤停占 34%,其次为心悸占 31%,晕厥占 28%,有 2 例心脏骤停出现在新生儿中^[17]。

2 器质性心血管疾病性晕厥

初步评估提示晕厥有心血管功能异常因或有器质性心脏病可能时,应行超声心动图检查,必要时可行心导管检查,其对心脏结构功能异常、心瓣膜异常等器质性心血管疾病引起的晕厥提供直接证据。此类晕厥主要与心室流出道梗阻、心脏舒张受限或心肌收缩力减弱等因素引起心排血量急剧下降,脑供血不足有关,重者亦可出现休克或死亡,部分也可合并心律失常、神经调节异常等因素。

2.1 先天性心脏病(congenital heart disease, CHD)

CS 或猝死常发生在复杂 CHD 中,如主动脉瓣狭窄、法洛四联征、完全性大动脉转位、三房心、完全性肺静脉异位引流等。以上疾病患儿出现晕厥原因为右室流出道痉挛或狭窄降低左心室充盈量,减少心排量,降低脑供血;部分由于血管解剖位置异常,未经氧合的静脉血通过异常血管直接流入主动脉,或因患儿哭吵、活动引起心脏血流右向左分流增加,低氧饱和度的静脉血混入动脉血等原因,导致主动脉血氧分压降低,引起严重的脑缺氧。CS 在普通的 CHD 患儿中发病率较低,但也有报道室间隔缺损合并 Brugada 综合征者出现反复晕厥发作^[18]。值得注意的是,在 CHD 所有类型中,室性心律失常与心力衰竭的发生均会增高其心源性猝死风险^[19]。

2.2 肺动脉高压(pulmonary arterial hypertension, PAH)

儿童 PAH 分为继发性和特发性 PAH(idiopathic pulmonary arterial hypertension, IPAH)。儿童 PAH 常继发于 CHD、CHD 术后、慢性肺部疾病。2010~2013 年,美国 18 岁以下儿童每年 PAH 患病率为(4.8~8.1)/1 000 000,继发性 PAH 为(4.3~7.3)/1 000 000,IPAH 为(0.5~0.9)/1 000 000。约 75% 的 PAH 患儿有 CHD,13% 的合并唐氏综合征^[20]。PAH 患儿因肺小动脉内膜、平滑肌增生引起管壁增厚,而肺血管床结构性改变使肺动脉压力和肺血管阻力增加,从而引起右室流出道梗阻,右心容量增多而左心充盈不足,心排出量降低,脑供血不足而出现晕厥。张丹等^[21]研究发现,CHD 术后出现 PAH 的患儿晕厥发生率约为 7.61%,病死率为 1.09%。朱燕等^[22]对 IPAH 患儿随访发现,其 1、2、3 年生存率分别为 91%、82%、68%,晕厥症状发生率约 42.1%。提示儿童 PAH 中,IPAH 晕厥症状常见且预后不良。IPAH 患儿出现晕厥往往提示病情重且预后不良,李奇蕊等^[23]报道 26 例 IPAH 患儿,平均年龄 6.6 岁,9 例(34.6%)出现晕厥或晕厥先兆,9 例死亡,平均年龄 5.9 岁,死亡组患儿晕厥发生率较存活组高。

2.3 心肌疾病

重症心肌炎、心肌病等心肌疾病引起心肌舒张或收缩功能障碍导致晕厥发作。

2.3.1 重症心肌炎 重症心肌炎可出现晕厥症状,病死率高。Saji T 等^[24]研究显示,169 例儿童心肌炎中重症心肌炎占 64 例,其中约 48.4% 死亡。心血管症状中,心力衰竭最常见,约占 36%,心源性休克占 13%,而晕厥只占 10.1%。有研究^[25]提出,低灌注是心肌炎常见症状,低灌注主要表现为嗜睡、晕厥,1 岁以下婴儿多见。心肌细胞因炎症水肿、变性、坏死,心肌收缩功能急剧下降,出现心力衰竭,同时可并发致死性心律失常(如恶性室性心律失常、Ⅲ° AVB 等)进而引起晕厥。

2.3.2 心肌病 心肌病主要包括扩张型心肌病(dilated cardiomyopathy, DCM)、肥厚型心肌病(hypertrophic cardiomyopathy, HCM)、致心律失常性右室心肌病、限制性心肌病,晕厥发生常与心肌收缩、舒张功能障碍、心律失常、神经反射等多种因素有关。

国外多中心研究表明,DCM 是儿童心肌病常见类型之一,占有所有心肌病的 58.6%,该病起病隐匿、预后差,确诊时多已出现Ⅲ~Ⅳ级心功能,各种心律失常及左心腔或全心腔扩张,心力衰竭及心律失常是 DCM 主要死因。诊断年龄大、心肌病家族史、左室缩短分数低会增加 DCM 患儿猝死风险^[26]。部分患儿猝死前可有症状,在一份调查中显示,在 114 例心律失常性猝死综合征中,头晕(43 例,38%)及晕厥(27 例,24%)是最常见的发作前症状^[27]。晕厥发作与突发心律失常或心力衰竭影响脑供血有关。DCM 伴束支传导阻滞者更易发生晕厥。

HCM 是一种常染色体显性遗传病。5~15 岁患儿年病死率为 1.8%,HCM 是运动员心源性猝死的原因之一。所有 HCM 患者中,15%~25% 可出现晕厥或晕厥先兆,常发生在运动后。在 84 例 HCM 患者中^[28],18 岁以下的占 6%,17.9% 出现晕厥,其中 11.9% 为梗阻型,非梗阻型仅占 6%,提示梗阻性 HCM 更易出现晕厥。重度左心室肥厚(≥ 30 mm)是儿童猝死的高危因素。流出道梗阻导致心肌缺血,从而诱发迷走神经反射,导致血流动力学异常或诱发恶性心律失常(其中以 VT 多见)与心排出量下降引起的脑灌注不足均可导致晕厥或猝死。

致心律失常性右室心肌病以右室功能障碍和室性心率失常为特征,常染色体显性遗传为主要遗传方式。儿童中以年长儿居多,在心源性猝死病因中,本病占 5%^[10]。患者右心室正常心肌组织被纤维脂肪组织代替,右心室收缩功能下降,心搏出量降低,右心室容量增加,出现右心室扩张及心力衰竭。同时,反复发作的源于右心室的 VT、VT 恶化成心室扑动、心室颤动导致严重血流动力学紊乱,脑供血下降,是晕厥发生的原因。

限制性心肌病发病率低,在儿童心肌病中仅占 2.5%~5.0%,预后较差,确诊后仅有一半生存周期为 2 年。心脏肥大、发病年龄小、血栓栓塞、晕厥等都是猝死的危险因素。有文献提出限制性心肌病患者在晕厥

症状发生后 4 月内有猝死风险。此外,限制性心肌病患者一旦出现心肌缺血可于数月内因致命性室性心律失常而死亡。心脏移植是唯一有效的治疗手段,5 年生存率可达 70%,10 年生存率 60%^[29]。心内膜及心内膜下心肌纤维化、增生、附壁血栓形成,心腔缩小或闭塞,心室充盈障碍及顺应性下降,心脏舒张功能严重受损,入心室流量减少,心排量低,脑供血减少,是晕厥发生原因。

2.4 心肌梗死

儿童的心肌梗死很少见,只有约 4% 的患儿有胸痛表现,约 5%~15% 心肌梗死患者以晕厥为首发症状,大多为急性下壁心肌梗死,少数为前壁梗死。儿童心肌梗死最常见的基础疾病为川崎病,其次为冠状动脉起源/结构异常(如左冠脉起源于肺动脉)、围产期窒息、冠状动脉粥样硬化以及凝血功能异常等^[30]。心肌广泛坏死,心排出量急剧下降,引起低血压和脑灌注不足;或发生室性心动过速和缓慢性心律失常;少数还可因神经反射引起周围血管扩张而导致晕厥。儿童心肌梗死的整体预后较成人好,经及时、有效的治疗后较少留下心脏功能障碍,治疗目标为减少心肌氧耗、提高氧供。需要儿内科心导管及心胸外科联合治疗。

2.5 心包疾病

病毒感染、结缔组织病、肿瘤性疾病、寄生虫或外伤均可引起心包疾病。急性心包填塞、缩窄性心包炎均可出现晕厥症状。急性心包填塞发生时,心包脏层与壁层之间短期大量液体聚集,严重限制血液回心及心脏搏动;心包缩窄后,心室舒张期充盈受限,最终心排量下降而出现脑供血不足发生晕厥。但目前因儿童心包疾病而引起的晕厥报道较少,考虑可能与目前心脏超声等相关检查方法增多,检出技术水平增高有关。一经诊断,早期已予积极干预,故此类疾病出现晕厥的相关报道少见。

2.6 心瓣膜疾病

二尖瓣脱垂多伴有二尖瓣关闭不全,严重而持续的二尖瓣返流会造成左房和左室进行性增大,左心射血功能降低,最终导致心力衰竭,心排出量减少,脑供血量下降,从而出现晕厥。二尖瓣脱垂引起晕厥者少见,尚未见有关儿童病例的报道。

2.7 心脏黏液瘤

儿童心脏肿瘤是罕见疾病,在儿童心脏肿瘤类型中,心脏黏液瘤是常见良性心脏肿瘤类型之一,通常出现在左心房,多数无临床症状,或仅有心脏杂音,部分患者可出现晕厥症状。在 166 例心脏肿瘤儿童中(心脏黏液瘤 15 例),有晕厥表现的仅有 3 例,占 1.8%,而临床症状只有心脏杂音者最多,占 32.5%^[31]。瘤体质松、易碎者,可出现瘤体脱落,导致栓塞引起晕厥。另外,瘤体大或蒂长随血流活动者易阻塞瓣膜口或大血管,导致血流受阻,出现晕厥发作,重者猝死,而体位改变致肿瘤位置移动,阻塞解除,亦可恢复。尽早手术治疗是关键,且应尽可能多的切除肿瘤周围组织以降低复发率。

2.8 主动脉夹层(aortic dissection,AD)

AD 是最致命的心血管急症之一,典型症状为剧烈胸痛、低血压、晕厥,在出现症状未经治疗的患者中,致死率为每小时 1%~2%。本病临床上较少见,以成人为主,儿童病例罕见。依据 Stanford 分型标准将 AD 分为 A、B 两型。A 型:不论破口部位,只要升主动脉受累;B 型:夹层仅在左侧锁骨下动脉起源远端的主动脉部分。有研究^[32]显示,865 例 16~81 岁 AD 患者中有 225 例出现神经系统症状,晕厥者 49 例,占 5.7%,仅次于头晕。A 型出现神经症状者 170 例,B 型 55 例,提示 A 型更易出现神经系统症状,这可能与夹层部位有关,A 型更易累及颈总动脉,导致脑缺血,从而出现晕厥等表现。此外,在最初主动脉内膜破裂时,主动脉壁内形成血肿,主动脉压力增加,主动脉弓压力感受器受到刺激,兴奋迷走神经,交感神经受到抑制,血压降低、心率减慢也可造成晕厥发生^[33]。

综上所述,CS 是最危险、最严重的儿童晕厥类型,心律失常及器质性心血管疾病为其主要病因,部分 CS 常同时存在以上两种因素,部分可能还合并有神经调节异常。危险分层有助于治疗及判断预后,但目前缺乏儿童的危险分层工具。各种伴有晕厥发生的心脏疾病有不同的年龄分布特点,儿童 CS 的常见病因与成人不同。随着基因检测技术的发展,越来越多的不明原因晕厥和猝死被证实为遗传性原发性心律失常综合征。目前对于儿童 CS 病因的研究仍缺乏大样本多中心的研究。

参考文献:

[1] SHEN W K, SHELDON R S, BENDITT D G, et al. 2017 ACC/AHA/HRS guideline for the evaluation and management of patients with syncope: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines, and the Heart Rhythm Society [J]. Circulation, 2017, 136(5): e25-e59.

[2] LI C, CHENG W, WANG H, et al. Underlying diseases in syncope of children in China [J]. Med Sci Monit, 2011, 17(6): 49-53.

[3] LI C, LI X, OCHS T, et al. A clinical manifestation-based prediction of haemodynamic patterns of orthostatic intolerance in children: A multi-centre study [J]. Cardiol Young, 2014, 24(4): 649-653.

[4] KOENE R J, ADKISSON W O, BENDITT D G. Syncope and the risk of sudden cardiac death: Evaluation, management, and prevention [J]. J Arrhythmia, 2017, 33(6): 533-544.

[5] 中华医学会儿科学分会心血管学组. 儿童晕厥诊断指南(2016 年修订版) [J]. 中华儿科杂志, 2016, 54(4): 246-250.

[6] 张清友, 杜军保, 齐建光, 等. 小儿心源性晕厥的临床特征分析 [J]. 中华儿科杂志, 2009, 47(1): 44-47.

[7] 郭雪娅, 许广莉, 吴强, 等. 三度房室传导阻滞患者晕厥时的心电图表现 [J]. 中国循证心血管医学杂志, 2017, 9(8): 993-994.

[8] 汪希珂, 赵鹏军, 李筠, 等. 完全性房室传导阻滞的临床特点及治疗效果 [J]. 中华实用儿科临床杂志, 2012, 27(1): 36-37.

[9] NG KAM CHUEN M J, KIRK FELDT R E, ANDERSEN H R, et al. Syncope in paced patients with sick sinus syndrome from the DANPACE trial: Incidence, predictors and prognostic implication [J]. Heart, 2014, 100(11): 842-847.

[10] BRUGADA J, BLOM N, SARQUELLA-BRUGADA G, et al. Pharmacological and non-pharmacological therapy for arrhythmias in the pediatric population: EHRA and AEPC-Arrhythmia Working Group joint consensus statement [J]. Europace: European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology, 2013, 15(9): 1337-1382.

[11] 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.

[12] NAKANO Y. Syncope in patients with inherited arrhythmias [J]. J Arrhythmia, 2017, 33(6): 572-578.

[13] WALL J J, IYER R V. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia [J]. Ann Noninvas Electro, 2017, 33(6): 427-431.

[14] ROSTON T M, CUNNINGHAM T C, SHUBHAYAN S. Advances in the diagnosis and treatment of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia [J]. Cardiol Young, 2017, 27(S1): 49-56.

[15] BEHERE S P, WEINDLING S N. Brugada syndrome in children-stepping into uncharted territory [J]. Ann Pediatr Cardiol, 2017, 10(3): 248-258.

[16] 蒋黎, 黄志. 儿童晕厥的常见病因及临床研究进展 [J]. 儿科药理学杂志, 2017, 23(8): 56-60.

[17] PATEL C, YAN G X, ANTZELEVITCH C. Short QT syndrome: From bench to bedside [J]. Circ-Arrhythm Elec, 2010, 3(4): 401-408.

[18] LIU X, ZHENG J, FAN Z. Case report: An unusual case of Brugada syndrome combined with a ventricular septal defect: A case report [J]. Medicine, 2017, 96(47): 1-5.

[19] ATTENHOFFER C J, TAN N Y, HASSAN A, et al. Sudden death in patients with Ebstein anomaly [J]. Eur Heart J, 2018(1): 1-9. doi: 10.1093/eurheartj/ehx794.

[20] LI L, JICK S, BREITENSTEIN S, et al. Pulmonary arterial hypertension in the USA: An epidemiological study in a large insured pediatric population [J]. Pulm Circ, 2017, 7(1): 126-136.

[21] 张丹, 张陈, 赵万桂, 等. 先天性心脏病术后肺动脉高压的随访研究 [J]. 中华胸心血管外科杂志, 2017, 33(1): 21-24.

[22] 朱燕, 张陈, 张丹, 等. 儿童特发性肺动脉高压预后相关因素的分析 [J]. 心肺血管病杂志, 2015, 34(6): 456-460.

[23] 李奇蕊, 袁越, 王勤, 等. 儿童特发性肺动脉高压的临床特点及预后的影响因素 [J]. 中国小儿急救医学, 2016, 23(12): 834-837.

[24] SAJI T, MATSUURA H, HASEGAWA K, et al. Comparison of the clinical presentation, treatment, and outcome of fulminant and acute myocarditis in children [J]. Circ J, 2012, 76(5): 1222-1228.

[25] SHULING C, BAUTISTA D, KIT C C, et al. Diagnostic evaluation of pediatric myocarditis in the emergency department: A 10-year case series in the Asian population [J]. Pediatr Emerg Care, 2013, 29(3): 346-351.

[26] BHARUCHA T, LEE K J, DAUBENEY P E, et al. Sudden

death in childhood cardiomyopathy: Results from a long-term national population-based study [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 65(21): 2302-2310.

[27] WILEY K A, DEMO E M, WALKER P. Exploring the discussion of risk of sudden cardiac death [J]. *Pediatr Cardiol*, 2016, 37(2): 262-270.

[28] 郭晓琳, 王爱玲. 84 例肥厚型心肌病患者的临床特点和治疗分析[J]. *安徽医学*, 2015, 36(7): 837-840.

[29] WALSH M A, GRENIER M A, JEFFERIES J L, et al. Conduction abnormalities in pediatric patients with restrictive cardiomyopathy [J]. *Circ Heart Fail*, 2012, 5(2): 267-273.

[30] HANCOCK S N, ARMIJOGARCIA V. Case 3: Chest pain and syncope in an 11-year-old boy [J]. *Pediatr Rev*, 2016, 37(10): 445-447.

[31] SHI L, WU L, FANG H, et al. Identification and clinical course of 166 pediatric cardiac tumors [J]. *Eur J Pediatr*, 2017, 176(2): 253-260.

[32] 曹贵方, 毕齐, 曹莉. 主动脉夹层患者神经系统症状的临床分析[J]. *中华内科杂志*, 2013, 52(5): 400-402.

[33] DROSTE J, ZADEH H Z, ARIF M, et al. Acute aortic intramural hematoma presenting with painless recurrent syncope [J]. *Heart Surg Forum*, 2012, 15(5): 285-288.

(编辑:刘雄志)
(收稿日期:2018-01-08 修回日期:2018-03-13)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2019.04.019

· 综述 ·

内皮祖细胞移植在肺动脉高压的相关研究进展

刘华书¹, 纪志娴², 泮思林² (1. 青岛大学, 山东青岛 266000; 2. 青岛市妇女儿童医院, 山东青岛 266000)

[中图分类号] R729

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2019)04-0058-03

Advances of Endothelial Progenitor Cells Transplantation in Pulmonary Arterial Hypertension

Liu Huashu¹, Ji Zhixian², Pan Silin² (1. *Qingdao University, Shandong Qingdao 266000, China*; 2. *Qingdao Women and Children's Hospital, Shandong Qingdao 266000, China*)

肺动脉高压 (pulmonary arterial hypertension, PAH) 作为一种心血管疾病, 目前是临床医学界公认的一种难治性病症, 不但限制患者的运动能力, 更影响其日常生活质量。虽然经过数十年的研究, 药物治疗确实能够缓解症状、提高运动能力、减少住院率, 但在改善生活质量和生存效益方面无显著进展。鉴于目前的治疗都是针对缓解疾病症状及解除肺血管收缩的对症治疗, 因此迫切需要新的治疗方法来解决肺血管的病理重构问题。近 20 年来研究发现, 内皮祖细胞 (endothelial progenitor cells, EPCs) 移植能够对受损内皮细胞产生修复作用, 并促进受损部位新生血管和动脉血管床的形成, 部分逆转其血管重构, 在难治性缺血类疾病方面具备明确的治疗效果, 比如心绞痛、缺氧性脑损伤、心肌梗死、肢体缺血以及急性肾损伤等^[1-3]。笔者现就 EPCs 移植在肺动脉高压应用的研究进展作一综述。

1 肺动脉高压 (PAH) 简介

目前认为, PAH 是由于肺血管收缩和肺小动脉重构导致血管弹性和内径减小的一种渐进性心血管疾病, 主要影响肺小血管, 以肺血管床广泛收缩导致肺血管阻力不断增加为临床特征, 进而引起肺血管重构和血管闭

塞, 进一步加重右心室的压力负荷, 诱发心力衰竭^[4]。但是, 时至今日 PAH 的确切分子机制仍未揭示清楚。研究发现本病症主要存在肺血管收缩、肺血管重构、血栓形成等肺血管病理改变, 其中肺血管重构是 PAH 最关键的病理改变, 此过程涉及神经内分泌激素、生长因子受体等多种细胞因子协同作用^[5-7]。PAH 患者的药物治疗主要集中于 4 个方面: 磷酸二酯酶抑制剂、前列环素类似物、钙离子通道阻滞剂、内皮素受体拮抗剂, 目标是缓解肺血管收缩。上述药物虽然可部分延缓病情进展, 延长患者的生存时间, 但并未从根本上治愈疾病, 无法逆转肺血管重构, 这促使我们不断探究新疗法来解决肺血管重构这一难题。

2 内皮祖细胞 (EPCs) 简介

1997 年 Asahara 等分离出 CD34⁺ 单核细胞, 研究发现该细胞能够分泌促血管生成因子, 表达前体细胞和内皮细胞的标志物, 可以促进受损部位血管的新生, 后来该细胞被证实为 EPCs^[8]。EPCs 具体存在部位包括外周血、骨髓以及脐血等, 其属于血内皮细胞家族当中的前体细胞。当组织发生创伤或缺血时, 机体通过释放趋化因子和细胞因子等动员 EPCs, 使其首先从骨髓移行到全

项目基金: 国家自然科学基金, 编号 81770316。

作者简介: 刘华书 (1991.09-), 女, 硕士, 主要从事小儿心血管疾病研究, E-mail: 15689838870@163.com。

通讯作者: 泮思林 (1979.05-), 男, 博士, 副主任医师, 主要从事小儿心血管疾病研究; E-mail: silinpan@126.com。