

三尖瓣下移畸形研究进展

武玉多 谷孝艳 张宏家 何怡华

摘要 三尖瓣下移畸形又称 Ebstein 畸形 (Ebstein anomaly, EA), 也称为 Kassamali 畸形, 这种先天性异常包括三尖瓣的畸形和右心室的畸形等。本文概述了疾病的病理生理学, 基因相关内容, 患者的症状与体征, 相关治疗和预后。

关键词 Ebstein 畸形 先天性心脏病

中图分类号 R54

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2019.09.042

Ebstein 畸形最早由德国医生 Wilhelm Ebstein 于 1866 年提出, 是心脏发育过程中可能出现的许多先天性心脏缺陷之一。该疾病占有先天性心脏异常的 1%, 是新生儿死亡的主要原因, 其中 200 例活产婴儿中有 1 例发生新生儿死亡^[1]。为了充分理解 EA 患者的病理生理学、基因相关内容、临床表现、治疗和预后等, 本文从以下几方面进行阐述。

一、病理生理学概述

EA 患者的 Carpentier 病理分型可分为以下 4 类: A 型: 前瓣较大, 活动度大, 无或很少腱索间隙闭锁, 隔瓣或后瓣中度下移, 房化右心室小, 有收缩功能, 功能右室容量较大; B 型: 前瓣较大, 活动不受限, 隔瓣和后瓣下移明显, 房化右心室腔大、壁薄收缩无力, 功能右室小; C 型: 前瓣部分附着于右心室漏斗部和小梁部, 房化右心室大、无收缩功能, 右心室流出道梗阻; D 型: 前瓣活动明显受限, 右心房与右心室仅以前、隔叶交界的狭窄孔隙相交, 甚至类似 Uhl 畸形 (羊皮纸心, 右心室心肌几乎完全缺如, 右心室菲薄如羊皮纸), 其中右心室部分结构异常及三尖瓣反流的存在将阻碍静脉血在肺部的循环往返。EA 患者血流动力学改变而导致的并发症与三尖瓣下移的严重程度和由此产生的三尖瓣反流直接相关。在轻度移位和轻度瓣膜反流的情况下, 患者可能多年无症状; 如果瓣膜移位严重及反流量大, 会导致肺血流减少, 右心房扩张, 血液穿过缺损的房间隔而出现从右到左的分流^[2]。这种功能障碍和右心的扩大会导致心肌进行性斑片状萎缩和纤维化, 影响心电传导, 出现异

常心电图表现^[3]。同时三尖瓣的异常发育也与其传导异常有关, 包括心房内的传导延迟、心室预激、右束支传导阻滞, 这与三尖瓣下移导致中心纤维体不连续连接及隔侧房室环直接形成肌性连接有关; 另外, 虽然房室系统正常, 但房室结可能因中央纤维体的异常形成而受到压迫, 因此, 右束支可能因明显的纤维化而损坏, 导致完全或不完全性的右束支传导阻滞^[4]。

二、遗传学最新进展

关于 EA 的遗传学研究目前是相对较少的。但是相关研究表明有一个位于 14q12 号染色体上的 MYH7 基因与此相关, EA 患者也可患有称为左心室致密化不全 (left ventricular noncompaction, LVNC) 的心肌疾病, 这种情况是由对心脏收缩很重要的结构蛋白的异常发育引起的, 此畸形与 MYH7 基因有关, 其突变导致海绵样的肌肉组织突入左心室, 从而损害心脏的收缩功能^[5]。在一项研究中, 141 例 EA 患者进行了 MYH7 基因的检测, 8 例基因突变的患者中有 6 例患有 LVNC, 因此, 有必要在此类患者中进行 MYH7 基因的检测和相关家庭评估^[6]。除了上述被证实的基因, 另有研究也发现与 EA 相关的 DNA 拷贝数重叠变化或与早期心肌发育相关基因接近的 5 个基因, 包括 NODAL、PDLIM5、SIX1、ASF1A 和 FGF12, 还鉴定了 4 个 DNA 拷贝数重叠变化或与转录因子非常接近的 4 个基因 - HES3、TRIM71、CUX1 和 EIF4EBP2^[7]。

三、EA 患者的临床症状和体征

1. 胎儿期: 由于胎儿期其特殊的血液循环特征——在胎盘中饱和氧气的动脉血经脐静脉, 一支到肝脏与门静脉吻合后经肝静脉至下腔静脉, 一支直接经静脉导管流入下腔静脉; 含有混合血的下腔静脉, 到右心房以后 1/3 ~ 1/2 经卵圆孔注入左心房, 而上腔静脉的血几乎完全由右心房进入右心室, 右心室的

基金项目: 国家重点研发计划项目 (2018YFC1002300)

作者单位: 100029 首都医科大学附属北京安贞医院心外科 (武玉多、张宏家), 超声诊断科 (谷孝艳、何怡华)

通讯作者: 何怡华, 电子信箱: heyihuaecho@hotmail.com

血流入肺动脉,只有少量流到肺,大部分经动脉导管进入降主动脉,流到全身;降主动脉的血一部分至躯体下部及内脏后经下腔静脉入右心房,其余的血经过下腹动脉至脐动脉流回胎盘,血液经过氧合后再流经下腔静脉回右心房,由此可见胎儿的左右两侧心脏都向全身输送血液,等于只有体循环而无肺循环,因此在常规产前超声检查中,EA 有时可能被认为是心脏发育的异常,它与房间隔缺损,解剖或功能性肺动脉闭锁以及很少出现的室间隔缺损有关^[8]。EA 可能导致胎儿在子宫内产生严重的三尖瓣反流和心脏功能障碍,这可导致心脏肥大、心力衰竭、肺发育不全,快速性心律失常和胎儿水肿^[1]。

2. 新生儿期:由于脐带结扎,胎盘-脐血循环终止,随着呼吸的建立和肺膨胀,肺血管阻力降低,肺血流增加,从肺静脉回流到左心房的血量显著增加,压力增高,动脉导管功能性关闭,新生儿耗氧量大,其心率也会较快,大概每分钟 120~160 次,且易受啼哭、吸乳等多种因素影响而波动,新生儿血流多集中分布于躯干及内脏,故肝脾常可触及而四肢容易发冷,出现发绀;新生儿红、白细胞计数较高,以后逐渐下降至婴儿期,因此由低血氧血症引起的发绀、三尖瓣反流引起的右心充血性心力衰竭、右心扩张引起的显著的心脏扩大和心律失常,这些通常在出生后不久就会发生;发绀通常与右向左分流或严重的心力衰竭有关,这些症状可以表现为从轻微到非常严重^[9]。当新生儿患有肺动脉高压时,晕厥症状明显增加,这是由于右心室压力增加和右心衰竭,进一步限制了肺血流量和氧合作用,同时这也将导致进行性心脏大和肝大^[9]。

3. 婴儿期和青少年期:到达该期正常情况下心脏各项结构及功能都发育成熟,但是心脏容积及体积还是相对较小,心缩力弱,心率快,所以此期患者通常表现出咳嗽、生长受限、易疲劳、呼吸急促和心动过速等症状,这些症状可能是由右心室衰竭和左心室射血分数减少引起的,这将使心脏跳动更快以满足体循环需要^[2]。临床表现取决于 EA 患者发病的年龄,三尖瓣的移位程度,右心室大小和右向左心房间分流的程度,因为它们最终都会影响血液动力学水平。有症状的 EA 患儿可能也有进行性的右心衰竭,但大多数会到青少年期才表现出来^[11]。

4. 成人期:在成年期,患有轻度 EA 的患者,与心脏异常相关的症状可从未出现,但可能出现心律失常,发绀和右心衰竭的加重,这些患者通常表现出右

心房和房化右心室的充分扩张,有时甚至达到极端的比例^[10]。在大多数异常患者中,无论年龄大小,心电图都是异常的,由于右心房的扩大,它可能显示高而宽的 P 波,并且还发现 V1 和 V2 导联的 R 波很小。EA 还与右心房和右心室之间称为肯特束的各束支之间存在异常电连接有关,这样的异常束支将使电脉冲绕过其正常的路径传导,并且使患者易于发展为预激综合征,这种心律失常的表现是出现不规则的室上性心动过速^[12]。

四、EA 患者的影像学诊断

在胎儿和新生儿中,有计划的胎儿超声心动图检查,对于区分不同严重程度的 EA 是非常有用的,而且相关指标还可作为 EA 诊断的定量指标,更有助于诊断^[13, 14]。

1. 出生前:在第 6~9 个月期间,对胎儿心脏进行超声检查,对于检测 EA 是必不可少的^[13]。除此之外,使用彩色多普勒可以检测出严重的三尖瓣反流,也被认为是诊断 EA 和区分其严重程度高度可靠的检测手段,其可以显示房室沟及心脏瓣膜组织是否正常,以及瓣膜是否向下移位^[13]。重要的是要记住,由于产科患者不是定期进行有针对性的超声心动图检查,因此在常规产前超声检查中识别这种异常是必不可少的,这是因为 EA 在新生儿期的预后相对较差,病死率可高达 85%,确定那些急需手术干预的新生儿,制定相应的围产期管理策略,判断患者预后十分重要^[15]。除此之外,如果怀疑这种情况,必须进行密切监测,以便及早发现任何水肿和心律失常^[13]。

2. 出生后:虽然磁共振成像是检测 EA 中较有用的成像技术,而且使用这种技术获得的图像不受声学窗口的限制,并且具有更广泛的视野,但是磁共振检查在一定条件下局限性较大,花费相对较高,且针对心脏血流动力学方面的查看及相关量化指标的检测不如心脏超声心动图便利直观,超声在评估心脏功能方面效果卓著,如评估室壁运动,左右心室的射血分数以及血流量等;在对 EA 患者进行产后评估时,通过超声成像可以获得右心准确的功能指标和容积数据指标;对于右心室,射血分数同样可以量化测量,这将有助于评估瓣膜置换或修复后的右心室功能^[16]。

尽管这些患者选择手术的最佳时机尚不清楚,但患者出现相关症状是提示进行手术的良好指标;然而,患有这种疾病的患者通常不知道其功能受限,因此,对于患者运动能力的判断可用于评估影响预后相关并发症的发生情况,这是因为从右到左的分流可以

随着运动量的增加而增加,因此,必须将运动耐力的进行性下降作为是否进行手术治疗的相对指标^[17]。

最后,体表心电图可以显示有关患者解剖结构,辅助通路是否存在以及发生房室折返性心动过速的任何风险。事实上,EA 患者的体表心电图几乎从不正常,例如宽 P 波伴 PR 间期的延长表明扩张心房中的传导减慢,其中右束支传导阻滞相对常见,然而这些患者还可能具有与心肌肥大或明显兴奋导致的右心室传导延迟相关的表现。^[17]

五、对于 EA 患者的治疗

1. 药物治疗:(1)新生儿:EA 患者在新生儿期常见的症状是发绀,由于肺血流量依赖于动脉导管,因此可输注前列腺素以维持肺循环。对异常解剖结构应用超声心动图可作完整的评估,如果右心室无梗阻,则尝试进行前列腺素阻断试验和一氧化氮减少肺血管阻力的试验可能对疾病判断有所帮助,如果没有恶化则不需要做手术,反之则会考虑进行相关外科手术^[18]。(2)儿童和成年人:轻度 EA 表现的患者,必须由心脏科医生定期进行检查评估,评价指标包括患者的心律以及通过运动测试评估出现的任何新的心律失常,以量化心脏功能,如果患者出现右心衰竭的症状和体征则需开始进行标准的心力衰竭治疗,但几乎没有证据表明这些治疗对 EA 患者有实际效果^[17]。同时患者的医疗管理应该个体化,通常涉及标准心力衰竭治疗,如应用地高辛、利尿剂、 β -受体阻滞剂和血管紧张素转换酶抑制剂以减少后负荷,最近也使用了重组人脑利钠肽,它有改善血液动力学、增强钠排泄、抑制肾素-血管紧张素-醛固酮通路和交感神经系统的作用^[11, 19]。在那些不具有发绀症状和未进行手术的 EA 患者,通常不需预防性应用抗生素,但是,如果出现发绀或者患者有心脏瓣膜假体,建议在牙科手术之前应用抗生素。对于轻度的 EA 患者,如心脏大小几乎正常,没有心律失常,对于参加体育锻炼是没有限制的;而对于严重的患者,则建议停止一切体育活动^[17]。

2. 手术治疗:手术修复 EA 患者的异常结构方式是多样的,根据 EA 患者的解剖部位改变及血流动力学的变化可以选择不同的手术方式,如瓣膜修补术、瓣膜置换术、房坦手术,迷路手术、间隔缺损的修补、经导管射频消融术、心脏移植等^[20]。但是手术的方式是与患者的年龄、异常解剖结构类型、症状类型等全身各种因素相关的,所以需要根据个体需要选择不同术式,而且此类患者的术后管理也是具有挑战性的,

需要进行个体化医疗服务,保障患者生命安全^[21]。

相关研究指出水平房化心室折叠三尖瓣成形术的横向折叠有利于术后右心室功能的恢复,术中避免损伤冠状动脉后降支;行垂直房化心室折叠三尖瓣成形术对于隔瓣和后瓣发育差、下移重的患者更有优势,能较好地保持左右心室的形态及收缩性^[9, 22]。同时国内外研究中心对于 EA 患者实行瓣叶锥形修复、改良的瓣叶置换术,术后通过观察三尖瓣返流量的减少及右心功能的恢复等指标的改善,证明这些术式也取得了很好的结果,但是可能需要一个较长的学习曲线^[23~25]。对于 Carpentier 病理分型 A、B 型的患者采用何种手术方式,结果差异不大,最重要的是对于 C、D 型患者病情复杂,采取的手术难度大,需要临床医生根据病情做出合理的选择^[24]。综上,选择何时手术,应用何种手术方式,需个体化评估。

六、EA 患者的预后

EA 是一种少见的复杂型先天性心脏病,在先天性三尖瓣畸形中占 40%,如未及时治疗,有 25% 的患者在 10 岁以内死亡,大多数患者在 10~40 岁时死亡,约 2/3 EA 患者死于心力衰竭,外科手术是其有效的治疗方法^[26]。自发性宫内病死率高达 48%,新生儿期病死率高达 85%,约 35% 的活产儿因充血性心力衰竭而引起患儿缺氧导致死亡^[27]。由于现在手术技术的进步,接受手术后患者的病死率较前有所下降,生存期也相对延长,相关文献显示手术后 EA 患者的 5 年生存率约在 80% 以上^[22, 23]。胎儿期诊断,预后不好,总的病死率约 80%;儿童和成人的预后较好,总的外科手术病死率小于 3%^[28]。既往认为各种形式的 EA 患者都严重,预后差,但是由于目前手术技术等各方面医疗条件的进步,及根据多中心术后患者恢复情况可以看出 EA 患者的预后得到了很大的改善。

同时患者早期的异常表现与心脏外更多的解剖异常相关,主要是肺动脉的狭窄或闭锁,患者越早出现异常,预后越差,主要与三尖瓣下移导致右心发育不良有关;与病死率增加相关的因素包括肺动脉瓣缺陷,室间隔缺损,动脉导管未闭和肝肿大等,如果异常是轻微的,患者可保持稳定能在数十年内无症状,但晚期也会因心脏节律出现异常而出现与严重解剖异常患者相似的症状^[26]。

七、展 望

综上所述,虽然 EA 是一种复杂且罕见的心脏疾病,但是在最近的一些大宗文献报道中也发现部分患

者还是预后相当可观的,手术后的生存期也令人满意,所以是否可以建议在胎儿时期查出怀有此种疾病胎儿的母亲,可以不做人工流产,而是选择维持这个幼小的生命。而且最关键的是围产期超声诊断技术的时事追踪病情进展情况,不但是 EA 畸形发现的有力工具,同时也是对围产期孕妇管理和出生后 EA 患者预后分析评估的得力手段。最后希望影响和手术等技术继续进步,让更多的 EA 患者及怀有 EA 患者的家庭看到希望。

参考文献

- 1 Sherwin ED, Abrams DJ. Ebstein anomaly[J]. Card Electrophysiol Clin, 2017,9(2):245-254
- 2 Perez-Riera AR, Barbosa-Barros R, Daminello-Raimundo R, et al. Electro-vectorcardiographic and electrophysiological aspects of Ebstein's anomaly[J]. Ann Noninvasive Electrocardiol, 2018; e12590
- 3 Egidy AG, Valente AM, Geva T, et al. QRS duration and QRS fractionation on surface electrocardiogram are markers of right ventricular dysfunction and atrialization in patients with Ebstein anomaly[J]. Eur Heart J, 2013,34(3):191-200
- 4 Anderson KR, Zuberbuhler JR, Anderson RH, et al. Morphologic spectrum of Ebstein's anomaly of the heart: a review[J]. Mayo Clin Proc, 1979,54(3):174-180
- 5 van Engelen K, Postma AV, van de Meerakker JB, et al. Ebstein's anomaly may be caused by mutations in the sarcomere protein gene MYH7[J]. Neth Heart J, 2013,21(3):113-117
- 6 Postma AV, van Engelen K, van de Meerakker J, et al. Mutations in the sarcomere gene MYH7 in Ebstein anomaly[J]. Circ Cardiovasc Genet, 2011,4(1):43-50
- 7 Cabrera R, Miranda-Fernandez MC, Huertas-Quinones VM, et al. Identification of clinically relevant phenotypes in patients with Ebstein anomaly[J]. Clin Cardiol, 2018,41(3):343-348
- 8 Wertaschnigg D, Manlhiot C, Jaeggi M, et al. Contemporary outcomes and factors associated with mortality after a fetal or neonatal diagnosis of ebstein anomaly and tricuspid valve disease[J]. Can J Cardiol, 2016,32(12):1500-1506
- 9 Taggart NW, Cabalka AK, Eicken A, et al. Outcomes of transcatheter tricuspid valve-in-valve implantation in patients with ebstein anomaly[J]. Am J Cardiol, 2018,121(2):262-268
- 10 Cherry C, DeBord S, Moustapha-Nadler N. Ebstein's anomaly: a complex congenital heart defect[J]. AORN J, 2009,89(6):1098-1110, 1111-1114
- 11 Dearani JA. Caution: there is no "all or none" with Ebstein anomaly[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2015,150(5):1220-1221
- 12 Dearani JA, Mora BN, Nelson TJ, et al. Ebstein anomaly review: what's now, what's next? [J]. Expert Rev Cardiovasc Ther, 2015,

- 13(10):1101-1109
- 13 Melendres G, Ormsby EL, McGahan JP, et al. Prenatal diagnosis of ebstein anomaly: a potential pitfall[J]. J Ultrasound Med, 2004,23(4):551-555
- 14 满婷婷. 胎儿心脏超声在三尖瓣下移畸形中的研究[D]. 北京:首都医科大学, 2015
- 15 Chen JM, Mosca RS, Altmann K, et al. Early and medium-term results for repair of Ebstein anomaly[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2004,127(4):990-999
- 16 Attenhofer JC, Edmister WD, Julsrud PR, et al. Prospective comparison of echocardiography versus cardiac magnetic resonance imaging in patients with Ebstein's anomaly[J]. Int J Cardiovasc Imaging, 2012, 28(5):1147-1159
- 17 Morray B. Preoperative physiology, imaging, and management of ebstein's anomaly of the tricuspid valve[J]. Semin Cardiothorac Vasc Anesth, 2016,20(1):74-81
- 18 Selamet TE, McElhinney DB, Freud LR, et al. Assessment of progressive pathophysiology after early prenatal diagnosis of the ebstein anomaly or tricuspid valve dysplasia[J]. Am J Cardiol, 2017,119(1):106-111
- 19 Tavakol M, Banko L, Schifter D. Use of nesiritide in Ebstein's anomaly[J]. Int J Angiol, 2008,17(1):47-49
- 20 Zhang XY, Wu QY, Dong B, et al. The outcomes of operation for 237 patients with Ebstein anomaly[J]. Zhonghua Wai Ke Za Zhi, 2018, 56(6):418-421
- 21 Huang SC, Wu ET, Chen SJ, et al. Surgical strategy toward biventricular repair for severe ebstein anomaly in neonates and infancy[J]. Ann Thorac Surg, 2017,104(3):917-925
- 22 吴逊, 郑宝石, 冯旭, 等. 三尖瓣下移畸形的外科治疗及预后[J]. 广西医学, 2017,2:144-146
- 23 Holst KA, Dearani JA, Said S, et al. Improving results of surgery for ebstein anomaly: where are we after 235 cone repairs? [J]. Ann Thorac Surg, 2018,105(1):160-168
- 24 张晓雅, 吴清玉, 董博, 等. 三尖瓣下移畸形 237 例手术治疗结果分析[J]. 中华外科杂志, 2018,6:418-421
- 25 史博伦, 车成日. 用改良的三尖瓣置换术治疗三尖瓣下移畸形的效果分析[J]. 当代医药论丛, 2018,2:139-141
- 26 Galea J, Ellul S, Schembri A, et al. Ebstein anomaly: a review[J]. Neonat Netw, 2014,33(5):268-274
- 27 Johnstad CM, Hecker-Fernandes JR, Fernandes R. Ebstein anomaly: an overview for nursing[J]. J Pediatr Nurs, 2015,30(6):927-930
- 28 Jinghao Z, Kai L, Yanhui H, et al. Individualized surgical treatments for children with ebstein anomaly[J]. Thorac Cardiovasc Surg, 2017, 65(8):649-655

(收稿日期:2018-12-03)

(修回日期:2018-12-04)