

## 指南与共识

## 心源性猝死尸检和分子诊断中国专家共识

中华医学会病理学分会心血管疾病学组

## 摘要

心源性猝死是指由心血管疾病导致的突然的、毫无预期的死亡,全球每年心源性猝死人数约占总死亡人数的 15%~20%。尽管我国每年约有 57 万人发生心源性猝死,但对于鉴定死因至关重要的猝死后常规尸检以及新兴的分子尸检,目前仍未给予足够重视。为此,中华医学会病理学分会心血管疾病学组组织国内相关领域多学科专家,在参考新近公布的欧美及亚太相关指南和共识的基础上,结合我国实际情况,撰写《心源性猝死尸检和分子诊断中国专家共识》,旨在规范化指导心源性猝死常规尸检和分子尸检操作流程,更好地将心源性猝死解剖、病理和分子诊断结合起来,帮助病理医师和法医更精准地对心源性猝死进行病因学诊断,为深入了解中国猝死人群病因学构成、建立合理的心源性猝死预防策略奠定基础。

**关键词** 尸检;分子诊断;心脏骤停;心源性猝死;专家共识

**Chinese Expert Consensus Statement on the Autopsy and Molecular Diagnosis of Sudden Cardiac Death**

Cardiovascular Disease Group of Chinese Society of Pathology.

Co-corresponding Authors: ZHOU Zhou, Email: zhouzhou@fuwaihospital.org; CHEN Dong, Email: azchendong@163.com

**Abstract**

Sudden cardiac death (SCD) is a sudden unexpected death caused by cardiovascular diseases and accounts for approximately 15%-20% of deaths worldwide. However, SCD postmortem examination by autopsy and molecular diagnosis, which is crucial for identifying the cause of SCD, has not received enough attention at present, despite the fact that SCD is responsible for up to 570 000 deaths annually in China. Therefore, multidisciplinary experts from Cardiovascular Disease Group of Chinese Society of Pathology worked together on this "Chinese Expert Consensus Statement on the Autopsy and Molecular Diagnosis of Sudden Cardiac Death", based on China's actual situation and recently published guidelines and consensus of Europe, the United States and the Asia-Pacific region. This consensus aims to standardize and guide the procedures of SCD autopsy and molecular examinations, combine the anatomic, pathological and molecular diagnosis, and help pathologists and forensic practitioners make more accurate etiological diagnosis of SCD. This consensus statement will lay the foundation for in-depth understanding of the etiology of sudden cardiac death in China and help develop appropriate SCD prevention strategies in China.

**Key words** autopsy; molecular diagnosis; sudden cardiac arrest; sudden cardiac death; expert consensus statement

(Chinese Circulation Journal, 2022, 37: 865.)

心源性猝死是一类重大公共卫生问题,全球每年死亡人口中约 15%~20% 死于心源性猝死<sup>[1]</sup>。对心源性猝死患者进行分子诊断,不仅有助于明确死因,更重要的是能够对存在遗传隐患的亲属进行早期诊断和治疗,并提供遗传咨询,以预防心源性猝死的发生。2015 年欧洲心脏病学会(ESC)室性心律失常和心源性猝死管理指南<sup>[2]</sup>、2017 年美国心脏协

会(AHA)/美国心脏病学会(ACC)/美国心律学会(HRS)室性心律失常处理与预防心源性猝死指南<sup>[3]</sup>、2019 年欧洲将基因检测纳入心源性猝死多学科管理的建议<sup>[4]</sup>、2020 年亚太心律学会(APHRS)/HRS 关于调查不明原因猝死患者和心脏骤停幸存者及其家属的专家共识<sup>[5]</sup>、2022 年欧洲心律协会(EHRA)/HRS/APHRS/拉丁美洲心律学会(LAHRs)关于心脏

基金项目:宁夏回族自治区重点研发计划(2021BEG02034);中国医学科学院医学与健康科技创新工程项目(2021-I2M-1-008);中国医学科学院医学与健康科技创新工程 2021 年临床与转化医学研究(2021-I2M-C&T-B-039)

通信作者:周洲 Email: zhouzhou@fuwaihospital.org; 陈东 Email: azchendong@163.com

中图分类号:R54 文献标识码:C 文章编号:1000-3614(2022)09-0865-11 DOI:10.3969/j.issn.1000-3614.2022.09.001

疾病基因检测现状的专家共识声明<sup>[6]</sup>都充分强调了心源性猝死分子诊断在临床实践中的重要性和必要性,它已经成为发达国家临床实践中的常规项目。

在中华医学会病理学分会的支持下,心血管病学组组织国内心脏病学、心脏电生理学、临床遗传学、分子遗传学、病理学和法医学专家,在参考新近公布的欧美及亚太相关指南和共识的基础上,结合我国近年在这一领域的研究进展和国情<sup>[7-8]</sup>,形成了此中国专家共识。该共识中的分子诊断是指为了鉴定心血管遗传变异而进行的分子遗传学检测,主要利用心源性猝死患者、心脏骤停存活者或心源性猝死高危者的血液/组织中提取的 DNA 来确定其潜在遗传病因。高通量测序技术,即“下一代测序技术”,是分子诊断的有效工具。

本共识按照制定临床指南的一般方法进行撰写,同时明确定义了“推荐等级”。由于该领域的研究不可能采用设计良好的随机和(或)盲法对照,因而本共识的绝大部分证据来自于队列研究或病例对照研究。因此,本共识对 I 类、II a 类、II b 类和 III 类推荐的标准进行了特别定义,所有推荐的证据水平均基于循证医学证据检索或专家会议讨论。I 类推荐(推荐):能够为临床工作提供帮助,可以影响临床诊断及治疗决策。II 类推荐:可能会影响临床诊断及治疗决策,II a 类推荐为“可能有用”,II b 类推荐为“可以考虑”。III 类推荐(不应该或不推荐):不能为临床工作提供任何益处,甚至在诊断评估中可能有不利影响。

本共识旨在更好地将心源性猝死的解剖学诊断和分子诊断结合起来,帮助病理医师和法医对心源性猝死进行更精准的病因学诊断,以便于临床医师在心源性猝死的预防、筛查、危险分层及遗传咨询中做出合理决策。本共识中尸检适用于心源性猝死患者,分子诊断不仅适用于心源性猝死患者,也同样适用于心脏骤停但经抢救存活的患者和心源性猝死高危人群。心源性猝死高危人群包括:可潜在诱发心源性猝死或心脏骤停、家族史三代以内有心源性猝死或心脏骤停病史的心血管疾病患者。期望本共识能促进心源性猝死尸检调查与分子诊断的规范化应用。

### 1 心源性猝死的定义及发生率

猝死是指平时基本健康的人由于患有潜在性疾病或出现急性机能障碍,发生突然的、出人意料的非暴力性死亡(自然死亡)。全球各国对猝死的时间限度定义有所不同,我国公共安全行业标准(GA/

T147-2019)<sup>[9]</sup>规定为从开始发病(或病情突变)到死亡在 24 h 以内者。猝死是死亡的一种方式,即它是一种症状,而非一种疾病。对于临床实践而言,导致猝死的潜在疾病在患者存活时被遗漏了,因此强烈建议对猝死者进行尸检,以揭示隐藏的疾病。

引起猝死的病因复杂,病种多样。猝死的最终表现都是心脏骤停,但猝死的病因除心血管疾病外,还可能是急性脑衰竭或呼吸衰竭。脑衰竭猝死的病因为脑出血、脑栓塞和癫痫,影响呼吸中枢,继发呼吸衰竭和心跳停止。呼吸系统疾病引起的猝死,是因为突然的气道阻塞导致通气和换气障碍引起急性呼吸性衰竭,导致缺氧、紫绀和最终的心脏停搏。心源性猝死是最常见、最复杂的猝死原因,建议尸检者首先关注非心脏疾病,然后再考虑心脏疾病。在怀疑中毒的情况下应进行毒理学分析,特别是在无目击者的情况下,应留取心腔血液(25 ml)、股静脉外周血(10 ml)、尿液(30~50 ml)或胆汁(20~30 ml),储存在 4℃ 环境下,进行毒理学分析。

心源性猝死是指由心血管疾病导致的突然的、毫无预期的死亡,其时间限度分为两种:(1)在有目击者的情况下,死亡发生于急性症状出现后 1 h 内;(2)在无目击者的情况下,死亡发生于 24 h 内<sup>[4]</sup>。在尸检中,根据目前的行业标准,在排除暴力性死亡的情况下,以下三种情况下可将猝死者诊断为心源性猝死:(1)已知存在先天性或后天可能致命的心血管疾病;(2)尸检确认心脏或血管异常是猝死的可能原因;(3)死后检查未发现明显的心外原因,推测心律失常事件是最可能的死因。

在不同国家的研究中,心源性猝死的总体发生率有所不同。全球心源性猝死的年发生率为 15/10 万~159/10 万,占有所有死亡的 15%~20%。我国心源性猝死的年发生率为 40.7/10 万<sup>[10]</sup>,即每年约 57 万人发生心源性猝死。心源性猝死的发生率随年龄增长而升高,发病原因随年龄增长而不同。虽然年轻人群(<35 岁)中心源性猝死的发生率较低,但有遗传性心血管疾病(如心肌病、离子通道疾病)时发生心源性猝死的可能性增加。

从医学角度来看,心源性猝死的病因包含多种心血管疾病(附表 1)。冠心病是最主要的病因,约占心源性猝死的 50%~80%<sup>[11-13]</sup>;其次为心肌病、心肌炎和其他器质性心脏病;再次为无明显器质性改变的猝死。其中前两类具有心血管形态和(或)心肌组织结构的异常,尸检和(或)影像学可做出形态学诊断,分子检测能够辅助做出遗传学病因诊断,如

由家族性高胆固醇血症引起的冠心病、心肌病、主动脉瘤或夹层等。而对于第三类解剖学阴性的心原性猝死,特别是年轻心原性猝死患者,存在遗传学病因的可能性大,遗传学检测有助于在分子水平阐明根本死因,如离子通道病等。

## 2 个人史和家族史调查

个人史和家族史能够提供重要信息,无论是否进行分子诊断,都应尽量详细调查心原性猝死患者的个人史和三代家族史。

在调查心原性猝死患者的个人史时,应尽量收集与心血管疾病相关或能够引起心原性猝死的信息:(1)应注意死者年龄,不同年龄段心原性猝死的病因有显著差异,如儿茶酚胺敏感性多形性室性心动过速(CPVT)和长QT综合征(LQTS)患者通常较年轻,而中老年人死于冠心病和心肌病的可能性更大。(2)死者的职业(如运动员)和死亡的诱发因素,如剧烈运动或过度劳累可能促使遗传性离子通道病、心肌病、冠状动脉先天畸形或马凡综合征的患者发生心原性猝死。(3)应详细查阅既往医疗及用药史(包括潜在的药物滥用史)和急救部门的诊治经过、检查/检测报告及临床效果。18%~45%的心原性猝死患者猝死前有典型的心血管相关症状,如心悸、胸痛、胸闷或晕厥,并且可能在猝死前已经在医疗机构就诊,有既往检查结果、相关诊断和治疗。既往的心电图、二维超声心动图、CT、MRI及造影等检查资料可为死者提供重要的诊断及鉴别诊断信息。急救部门的连续心电图监测或自动体外除颤仪记录信息也能够为病因学诊断提供线索。如果死者携带心脏植入式电子设备,查询该设备的记录信息可能会发现心原性猝死病因诊断的重要线索。用药史也能够提供重要信息,如Brugada综合征或LQTS可能因特定药物抑制离子通道功能而加重症状<sup>[14]</sup>。(4)非典型的心血管症状也能够提供重要的诊断信息,尤其是猝死前24~48h内的健康状况,如病毒感染的前驱症状和胃肠道症状提示可能为心肌炎<sup>[15]</sup>,2型LQTS患者可能同时有神经性癫痫表现<sup>[16]</sup>。(5)烟酒等不良嗜好、旅居史及毒物、放射性物质、传染病接触史等也能够为鉴别诊断提供重要信息。(6)应警惕某些特殊的反常事件,例如不明原因的道路交通事故、熟悉水性的游泳者溺水等,可能是由于潜在的心血管疾病发作导致。

家族史对分子诊断具有重要意义,应由具有遗传学知识背景或在心血管遗传疾病方面有经验的专业人员进行收集,包括至少三代家系成员的症状、既往的心血管检查结果及诊断。应记录家系成员中

的重大心脏事件及任何原因的死亡,例如不明原因的道路交通事故、熟悉水性的游泳者溺水、婴儿猝死或孕晚期死胎相关的死亡。还应记录一些非心脏疾病方面的表型,例如:对常规治疗无反应的不明原因癫痫,骨骼肌无力,头发卷曲和掌跖角化过度(可能与心律失常性心肌病有关),注意力缺陷及智力残疾,气胸、血管疾病、胃肠道和子宫破裂史(可能与血管性Ehlers-Danlos综合征有关)等。

### 专家组建议

建议1:所有怀疑心原性猝死的患者和心脏骤停幸存者,无论是否进行分子诊断,都应详细调查其个人史和三代家族史(I类推荐)。

建议2:应由多学科团队评估心原性猝死家族史,建议该团队包括心脏病专家、法医和(或)病理学家、遗传学相关专业人员(I类推荐)。

## 3 尸检和影像学检查

法医病理学家或病理医师需要对突发意外死亡者进行尸检及组织病理学检查,提取尸体相关体液或组织进行毒物、药物检验,或者其他实验室检验(必要时),如生化检测、微生物培养、代谢筛查等。在尸检及组织病理学检查过程中,应严格按照心血管病理取材规范对心脏及血管进行详细剖检。对于怀疑心律失常者或心脏大体形态正常的心原性猝死患者,应剖检心脏传导系统<sup>[17-18]</sup>,对窦房结、房室结和希氏束取材,行组织学检查以观察是否存在发育障碍、结构异常、炎症或出血。检验者应注意不要过度解读不致命的轻微病变,如轻度的冠状动脉狭窄。如果既无暴力性死亡迹象,又无心外猝死原因,且心脏大体及组织学未见可诊断的器质性疾病,为“不明原因的心原性猝死”或“突发心律失常死亡综合征”,该类病例可能有遗传原因,推荐进行多学科小组讨论。

由于宗教、习俗等影响或受医疗条件限制无法进行尸检者,在条件允许的情况下,建议采用尸体影像学检查(虚拟解剖)方法诊断<sup>[19]</sup>。目前可用于尸体心血管系统的影像学检查包括死后MRI和CT。虽然尸体无血流动力学,MRI图像上不形成血液的流空效应,某种程度上限制了MRI在尸体心血管系统检查中的作用,但心脏磁共振能够清晰地显示心内膜和心外膜边界,能够通过测量心壁厚度和评估纤维脂肪替代诊断心肌病,也能够显示心肌梗死和心肌炎的病理特征<sup>[20]</sup>。活体CT检查软组织的区分

度差与照射时间短有关,而对尸体不必考虑长时间照射和对比剂带来的伤害,且无呼吸运动产生的伪影,因此结合血管造影的尸体 CT 在评估冠状动脉、主动脉等心血管疾病中具有一定的价值<sup>[21]</sup>。

经过初期影像学检查和(或)全面的病理学解剖检查(包括大体和组织学)后,法医和(或)病理医师应明确冠心病、先天性心脏病、心肌病、心肌炎、心脏肿瘤、血栓栓塞、动脉夹层及其他器质性心脏病的形态学诊断。对于已知致病基因的单基因遗传病,如心肌病、胸主动脉瘤或夹层、怀疑家族性高胆固醇血症的冠心病等,可针对不同疾病类型选择一组与该疾病相关的靶向基因检测,也可进行全外显子组测序或全基因组测序。对于解剖学阴性的不明原因猝死病例,建议进行全外显子组测序或全基因组测序,扩大基因检测范围以期待能够发现更多的基因变异。部分病例能够获得明确的致病变异,在有些情况下会发现意义不明的变异,此时则需要进行家系调查,以确定基因型是否与心脏表型关联。由于测序结果中会有相当一部分变异的意義不明确,未经心脏病学、病理学和遗传学综合评估的基因检测结果不可单独用于临床分子诊断。

#### 专家组建议

建议 3: 当怀疑心源性猝死时,医院或司法部门应建议家属同意对心源性猝死患者进行系统、全面的尸检(I类推荐)。

建议 4: 在对心血管系统进行解剖时,应按照国家心血管病理取材规范对心脏及血管进行彻底剖检(I类推荐)。

建议 5: 心脏形态或组织学无明确异常的心源性猝死病例,对心脏传导系统进行评估或可揭示病理病变(II类推荐)。

建议 6: 条件允许时,可考虑在尸检前或无法进行尸检时采用尸体影像学检查方法来辅助诊断(II类推荐)。

#### 4 心源性猝死患者标本采集以备基因检测

对于怀疑心源性猝死的患者,建议收集和储存血液和(或)组织标本,配以详细的临床信息,以备尸检后基因检测使用<sup>[4]</sup>。样本采集和处理工作应由专业的病理医师、法医或受过专业培训的医技人员完成。样本采集不应影响正常的诊疗工作。需与家属签署《知情同意书》,填写《样本采集记录表》,记录样本采集处理全过程。在病理医师/法医判断

和分割取走需要用作组织学诊断的部分后,剩余组织方可作为分子诊断留样。组织采集须以获取多量、优质的全基因组 DNA 为目的,样本采集人员应在病理医师或法医的指导下取样,避开坏死和不易提取 DNA 的部位。为了获得更好的检测质量和更精准的分析结果,建议在对每一例猝死病例进行尸检时,保存部分组织(心肌组织最佳,如难以获得,也可考虑脾脏、肝脏或肾脏等)和乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝血液作为基因检测标本。新鲜组织大小一般为每块 0.1 cm<sup>3</sup>,每个冻存管内放 3~5 块组织,装好后立即放入液氮速冻,之后转移到 -80℃ 冰箱保存。EDTA 抗凝血在常温或 4℃ 环境下放置,72 h 内提取全基因组 DNA。若无法获取新鲜组织,可以使用心肌或其他实体器官的甲醛固定石蜡包埋(FFPE)组织标本。如果猝死病例无法进行尸检,可取其皮肤、黏膜组织和血液用于分子检测。标本质量对检测结果和分析至关重要,病理医师需要进一步评估待检测的标本,包括标本坏死、出血、细胞量和是否进行过不利于核酸检测的前处理(如硝酸、盐酸脱钙液处理)。

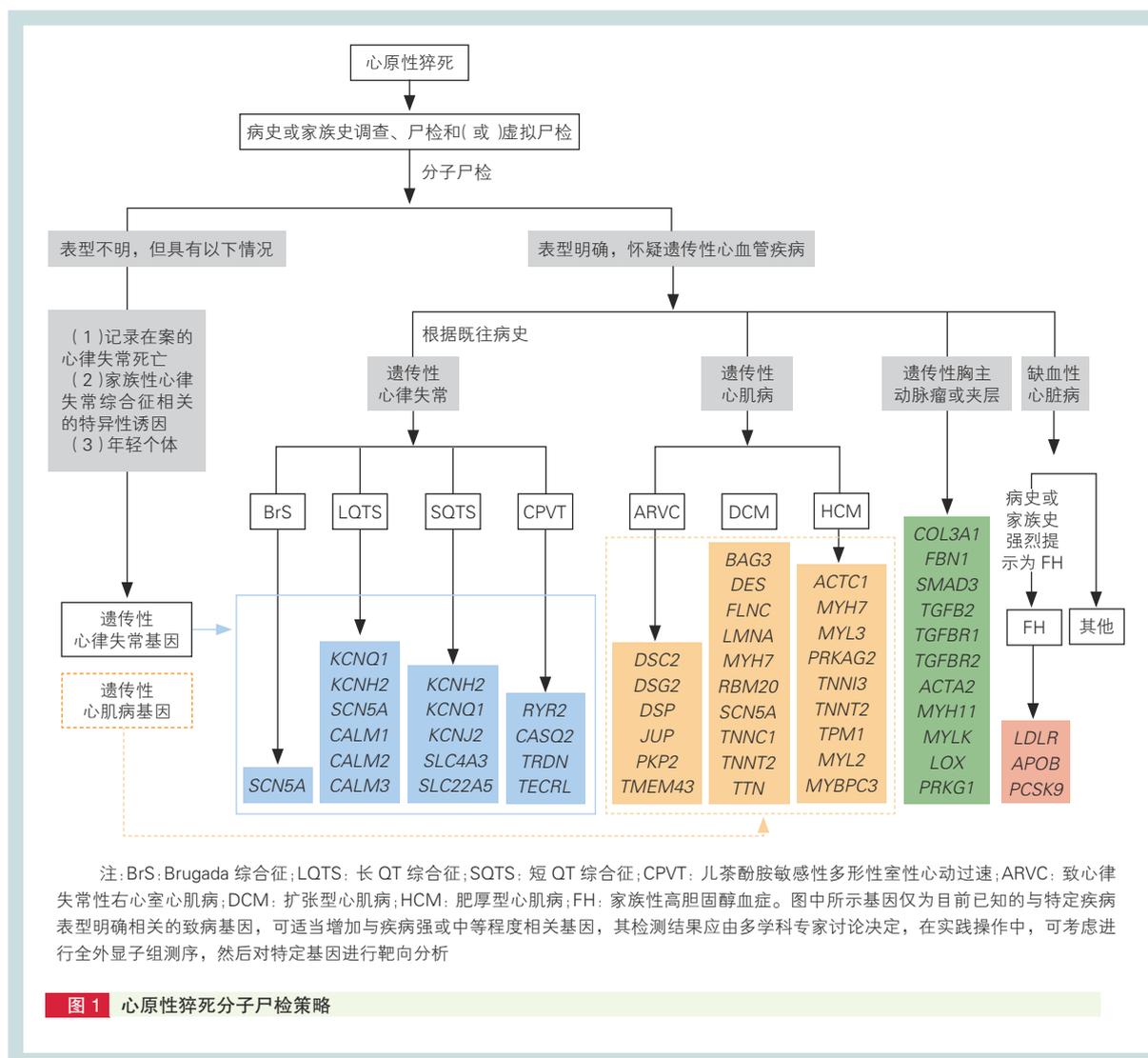
组织标本离体后,在尽可能短的时间内提取 DNA 储存备用。如果条件不允许,应将新鲜组织和血样一起冷冻保存,并保留详细的表型信息。如无冷冻条件,亦可使用 FFPE 组织。FFPE 组织标本应避免使用含重金属离子的固定液,蜡块保存温度最好在 32℃ 以下。样品的储存需要法医或病理学家和相关遗传学家之间进行严格和良好的沟通。

#### 专家组建议

建议 7: 对于怀疑心源性猝死的患者,建议收集和储存血液和(或)组织标本,配以详细的临床信息,以备尸检后基因检测使用(I类推荐)。

#### 5 遗传学评估及家系调查

对于心源性猝死患者和心脏骤停幸存者,精准诊断不仅可以帮助明确患者死因或病因,还可促进对其家庭成员进行相应的临床评估,以识别其中的高危家属<sup>[22]</sup>。当心源性猝死患者被检出致病或可能致病变异时,家系筛查应包括遗传学检测和临床评估<sup>[23-27]</sup>(I类推荐)。当先证者检出意义不明变异时,不推荐对其家系进行级联检测。但如果检测方为多学科研究型团队,通过更深入、更详细的家系调查,收集更多证据,或许能够实现变异致病性的升级,此时则可用于家系的级联检测。心源性猝死分子尸检策略如图 1 所示。



### 5.1 关于表型明确的心源性猝死患者的遗传学评估及家系调查

基于明确表型的基因检测是先证者和家庭整体评估的重要组成部分, 能为明确死因和临床诊断提供更多的客观依据。若无其他家庭成员有明显的临床表型, 确定先证者的致病变异则将有助于对家庭成员进行级联基因检测。

结合死前临床病史、既往史、尸检和(或)尸体影像学检查结果, 如果发现死者具有明确的心脏表型, 则应针对相应表型进行包含明确致病基因的靶向基因检测, 以便在最大可能检出致病变异的同时降低检出意义不明变异的可能性, 提高诊断的准确性和诊断效率。ClinGen 专家组已针对 LQTS<sup>[28]</sup>、短 QT 综合征、CPVT、Brugada 综合征<sup>[29]</sup>、肥厚型心肌病<sup>[30]</sup>、致心律失常性右室心肌病、家族性胸主动脉瘤/夹层<sup>[31]</sup>和家族性高胆固醇血症等常见遗传性

心血管疾病给出了明确致病基因列表(表 1), 靶向基因检测应包含这些明确的致病基因。然而, 随着研究的进展, 不断有新基因被发现, 基因组合检测更新速度远不及新基因发现的速度, 因此也可考虑进行全外显子组或全基因组测序, 然后重点分析与心脏表型明确相关的致病基因。需要注意的是, 全外显子组或全基因组测序会产生大量意义不明的变异, 不应过度解读, 避免给亲属和医务工作者带来额外的随访负担<sup>[32]</sup>。

如果在心源性猝死患者中检出与表型相符的致病或可能致病变异, 则应对其家属进行遗传学咨询和检测。针对检出的变异, 也应根据家属表型信息的补充与更新以及其他针对该变异或基因的新证据, 进行重评估, 变异的致病性可被升级或降级<sup>[29, 33-35]</sup>。在先证者和家属中检出变异, 应与临床发现相关联, 进行共分离分析。

表 1 ClinGen 专家组列出的几种常见遗传性心血管疾病的明确致病基因

遗传性心血管疾病	致病基因
Brugada 综合征	SCN5A
长 QT 综合征	KCNH2、KCNQ1、SCN5A(对于婴儿或儿童早期出现心脏传导阻滞和严重 QT 间期延长的患者, CALM1、CALM2、CALM3 是明确致病基因)
短 QT 综合征	KCNH2
儿茶酚胺敏感性多形性室性心动过速	RYR2、CASQ2、TRDN、TECRL
致心律失常性右心室心肌病	DSC2、DSG2、DSP、JUP、PKP2、TMEM43
扩张型心肌病	BAG3、DES、FLNC、LMNA、MYH7、RBM20、SCN5A、TNNC1、TNNT2、TTN
肥厚型心肌病	ACTC1、MYH7、MYL3、PRKAG2、TNNI3、TNNT2、TPM1、MYL2、MYBPC3
家族性胸主动脉瘤或夹层	COL3A1、FBN1、SMAD3、TGFB2、TGFB1、TGFB2、ACTA2、MYH11、MYLK、LOX、PRKG1
家族性高胆固醇血症	LDLR、APOB、PCSK9

### 专家组建议

建议 8: 根据表型怀疑为遗传性疾病导致的心原性猝死患者, 推荐进行基因检测来帮助寻找遗传病因; 对其一级亲属, 建议进行以表型为指导的临床筛查。当先证者获得明确的遗传诊断时, 应对其所有高危亲属提供级联基因检测( I 类推荐)。

建议 9: 对于表型明确的心原性猝死患者, 临床基因检测应主要针对与疾病有明确关联的致病基因( I 类推荐)。

建议 10: 对于进行基因检测的心原性猝死家庭, 特别是先证者当时未发现致病或者可能致病的基因变异时, 建议定期对基因检测结果进行重新评估和生物信息分析(通常是每年一次), 当出现新的遗传学证据时, 就有可能更新先证者的遗传诊断( I 类推荐)。

## 5.2 关于表型不明的心原性猝死患者的遗传学评估及家系调查

对于尸检未发现心血管结构异常的心原性猝死患者, 出于科研目的可以进行大的基因组检测或全外显子组/全基因组测序, 但在常规诊疗和咨询中不推荐, 目的是为了减少误读<sup>[36]</sup>。但是如果有以下三种情况, 即便死者表型不明确, 也建议进行以遗传性原发性心律失常综合征<sup>[37]</sup>为重点的遗传评估:(1) 记录在案的心律失常死亡, 如 LQTS 心电图表现为 QT 间期延长和 T 波异常, 在心律失常发作时呈典型的尖端扭转型室性心动过速;(2) 家族性心律失常综合征相关的特异性诱因, 如竞技运动、情绪或身体压力、游泳、药物使用、声学触发、癫痫等<sup>[22-24, 37-40]</sup>;(3) 年轻人特别是年龄 <40 岁者。对于年轻的表型不明的心原性猝死患者, 检测心肌病基因(如 LMNA)可能增加诊断率, 虽然概率较低<sup>[22-24, 37-40]</sup>。

因此, 2022 年 EHRA/HRS/APHRS/LAHRs 心脏疾病基因检测现状专家共识声明指出, 对于年轻的心原性猝死患者, 可考虑进行包含心肌病基因在内的更大基因组检测<sup>[6]</sup>。

在大部分病例中, 即便对死者及其家系进行了综合评估, 仍然可能不清楚病因。此时建议定期对家庭成员进行重新评估来获取新信息, 虽然概率较低, 但可能会影响诊断<sup>[37]</sup>。建议每隔 3~5 年对家庭成员进行重新评估, 如果一个家系中不止一名成员发生了心原性猝死, 则应缩短重新评估的间隔时间。这种定期的重新评估可在家属年龄达到 45 岁后停止, 但如果死者发生心原性猝死时的年龄在 45 岁左右或有新发现, 则定期重新评估可能要持续更久。

### 专家组建议

建议 11: 对于尸检未发现心血管结构异常的心原性猝死患者, 如有以下情况, 建议对其进行以遗传性原发性心律失常综合征为重点的遗传评估, 亦可考虑纳入心肌病基因进行更大基因组检测:(1) 记录在案的心律失常死亡( I 类推荐); (2) 家族性心律失常综合征相关的特异性诱因( I 类推荐); (3) 表型不明的年轻心原性猝死患者特别是年龄 <40 岁者( II a 类推荐)。

建议 12: 对于专家评估后表型仍不明的年轻心原性猝死患者, 推荐对其一级亲属每隔 3~5 年定期进行重新评估以获取新信息, 直至其 45 岁为止, 如果家系中不止一人发生心原性猝死, 则应缩短定期重新评估的间隔时间( I 类推荐)。

## 6 小结

心原性猝死是全球最常见的死亡原因之一, 即使国内外已经在早期发现、院前抢救、院内急救等方面进行了大量工作, 且已获得了重大进展, 但心

原发性猝死发生率仍居高不下。年轻人的心源性猝死和不明原因的心源性猝死,更是公共卫生重点、优先关注的一类问题。心源性猝死的病因及死因复杂,相关疾病种类繁多,在实际工作中,每例心源性猝死都必须进行直接死因及基础病因的解释。尸检作为查明死亡原因的经典医学手段,能够对大部分心源性猝死做出形态学诊断。在众多可能会引起心源性猝死的疾病中,遗传性心血管疾病的发病率较高,对疑为此类疾病的心源性猝死患者应进行分子诊断,同时应对其家庭成员进行筛查和评估。本专家共识旨在为心源性猝死诊断实践中正确使用尸检和分子诊断提供指导性意见。在此共识基础上,后期将开展多中心研究,在尸检样本收集、分子诊断实施、判读、遗传咨询等方面继续积累经验,并根据理论与技术发展,持续对共识内容进行更新。

**共识执笔人:** 杨航(中国医学科学院阜外医院实验诊断中心), 孙洋(中国医学科学院阜外医院实验诊断中心), 刘茜(华中科技大学同济医学院法医学系), 张海东(中国政法大学证据科学研究院)

**共识专家组成员(按姓氏汉语拼音排序):** 陈东(首都医科大学附属北京安贞医院病理科), 樊晓寒(中国医学科学院阜外医院心内科), 黄洁(中国医学科学院阜外医院心内科), 景丽(宁夏医科大学病理学系), 罗斌(中山大学中山医学院法医学系), 刘东戈(北京医院病理科), 刘茜(华中科技大学同济医学院法医学系), 刘秀萍(复旦大学上海医学院病理学系), 孟刚(安徽医科大学病理学系), 石怀银(中国人民解放军总医院第一医学中心病理科), 苏敏(汕头大学医学院临床病理研究所), 孙洋(中国医学科学院阜外医院实验诊断中心), 汪道武(南京医科大学第一附属医院心内科/江苏省人民医院临床生殖医学中心遗传诊断室), 王国平(华中科技大学同济医学院附属同济医院病理研究所), 王利新(宁夏医科大学总医院医学实验中心), 杨航(中国医学科学院阜外医院实验诊断中心), 杨进刚(中国医学科学院阜外医院心内科), 张海东(中国政法大学证据科学研究院), 赵红(中国医学科学院阜外医院实验诊断中心), 赵鹏(青岛大学附属医院病理科), 张智弘(南京医科大学第一附属医院/江苏省人民医院病理科), 周维真(中国医学科学院阜外医院实验诊断中心), 周洲(中国医学科学院阜外医院实验诊断中心)。

**利益冲突:** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

- Hayashi M, Shimizu W, Albert CM. The spectrum of epidemiology underlying sudden cardiac death[J]. *Circ Res*, 2015, 116(12): 1887-1906. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.304521.
- Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, et al. 2015 ESC guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: the Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC)[J]. *Eur Heart J*, 2015, 36(41): 2793-2867. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv316.
- Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, et al. 2017 AHA/ACC/HRS guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society[J]. *Heart Rhythm*, 2018, 15(10): e73-e189. DOI: 10.1016/j.hrthm.2017.10.036.
- Fellmann F, Van EI CG, Charron P, et al. European recommendations integrating genetic testing into multidisciplinary management of sudden cardiac death[J]. *Eur J Hum Genet*, 2019, 27(12): 1763-1773. DOI: 10.1038/s41431-019-0445-y.
- Stiles MK, Wilde AAM, Abrams DJ, et al. 2020 APHRS/HRS expert consensus statement on the investigation of decedents with sudden unexplained death and patients with sudden cardiac arrest, and of their families[J]. *J Arrhythm*, 2021, 37(3): 481-534. DOI: 10.1002/joa3.12449.
- Wilde AAM, Semsarian C, Márquez MF, et al. European Heart Rhythm Association (EHRA)/Heart Rhythm Society (HRS)/Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS)/Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS) expert consensus statement on the state of genetic testing for cardiac diseases[J]. *Heart Rhythm*, 2022, 19(7): e1-e60. DOI: 10.1016/j.hrthm.2022.03.1225.
- 中国老年医学学会心电及心功能分会, 中国医师协会心血管内科分会, 中国心衰中心联盟专家委员会. 慢性心力衰竭加重患者的综合管理中国专家共识 2022[J]. *中国循环杂志*, 2022, 37(3): 215-225. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2022.03.003.
- 任杰, 陈亮, 胡盛寿. 致心律失常性心肌病诊断标准(2010年)在不同阜外分型患者中的诊断效能[J]. *中国循环杂志*, 2022, 37(3): 234-238. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2022.03.005.
- 中华人民共和国公安部. GA/T 147-2019 法医学尸体检验技术总则[S]. 北京: 中国标准出版社, 2019.
- Feng XF, Hai JJ, Ma Y, et al. Sudden cardiac death in Mainland China: a systematic analysis[J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2018, 11(11): e006684. DOI: 10.1161/CIRCEP.118.006684.
- Wu Q, Zhang L, Zheng J, et al. Forensic pathological study of 1 656 cases of sudden cardiac death in Southern China[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(5): e2707. DOI: 10.1097/MD.0000000000002707.
- Ding Z, Yang M, Wang Y, et al. Retrospective analysis of 769 cases of sudden cardiac death from 2006 to 2015: a forensic experience in China[J]. *Forensic Sci Med Pathol*, 2017, 13(3): 336-341. DOI: 10.1007/s12024-017-9888-z.
- Myerburg RJ, Junttila MJ. Sudden cardiac death caused by coronary heart disease[J]. *Circulation*, 2012, 125(8): 1043-1052. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.023846.
- Turker I, Ai T, Itoh H, et al. Drug-induced fatal arrhythmias: acquired long QT and Brugada syndromes[J]. *Pharmacol Ther*, 2017, 176: 48-59. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2017.05.001.
- Tschope C, Ammirati E, Bozkurt B, et al. Myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: current evidence and future directions[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2021, 18(3): 169-193. DOI: 10.1038/

- s41569-020-00435-x.
- [16] Galtrey CM, Levee V, Arevalo J, et al. Long QT syndrome masquerading as epilepsy[J]. *Pract Neurol*, 2019, 19(1): 56-61. DOI: 10.1136/practneurol-2018-001959.
- [17] Farkašová Iannaccone S, Farkaš D, Ginelliová A, et al. Sudden death due to cystic tumor of the atrioventricular node and fibromuscular dysplasia involving branches of the coronary arteries[J]. *Am J Forensic Med Pathol*, 2018, 39(1): 46-49. DOI: 10.1097/PAF.0000000000000356.
- [18] Gulino SP. Examination of the cardiac conduction system: forensic application in cases of sudden cardiac death[J]. *Am J Forensic Med Pathol*, 2003, 24(3): 227-238. DOI: 10.1097/01.paf.0000083453.43318.74.
- [19] Filograna L, Pugliese L, Muto M, et al. A practical guide to virtual autopsy: why, when and how[J]. *Semin Ultrasound CT MR*, 2019, 40(1): 56-66. DOI: 10.1053/j.sult.2018.10.011.
- [20] Thayyil S, Sebire NJ, Chitty LS, et al. Post-mortem MRI versus conventional autopsy in fetuses and children: a prospective validation study[J]. *Lancet*, 2013, 382(9888): 223-233. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60134-8.
- [21] Grabherr S, Heinemann A, Vogel H, et al. Postmortem CT angiography compared with autopsy: a forensic multicenter study[J]. *Radiology*, 2018, 288(1): 270-276. DOI: 10.1148/radiol.2018170559.
- [22] Priori SG, Wilde AA, Horie M, et al. HRS/EHRA/APHRS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes: document endorsed by HRS, EHRA, and APHRS in May 2013 and by ACCF, AHA, PACES, and AEP in June 2013[J]. *Heart Rhythm*, 2013, 10(12): 1932-1963. DOI: 10.1016/j.hrthm.2013.05.014.
- [23] 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. DOI: 10.1056/NEJMoal510687.
- [24] Tan HL, Hofman N, Van Langen IM, et al. Sudden unexplained death: heritability and diagnostic yield of cardiological and genetic examination in surviving relatives[J]. *Circulation*, 2005, 112(2): 207-213. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.522581.
- [25] Kumar S, Peters S, Thompson T, et al. Familial cardiological and targeted genetic evaluation: low yield in sudden unexplained death and high yield in unexplained cardiac arrest syndromes[J]. *Heart Rhythm*, 2013, 10(11): 1653-1660. DOI: 10.1016/j.hrthm.2013.08.022.
- [26] Mellor G, Laksman ZWM, Tadros R, et al. Genetic testing in the evaluation of unexplained cardiac arrest: from the CASPER (Cardiac Arrest Survivors With Preserved Ejection Fraction Registry)[J]. *Circ Cardiovasc Genet*, 2017, 10(3): e001686. DOI: 10.1161/CIRCGENETICS.116.001686.
- [27] Behr ER, Dalageorgou C, Christiansen M, et al. Sudden arrhythmic death syndrome: familial evaluation identifies inheritable heart disease in the majority of families[J]. *Eur Heart J*, 2008, 29(13): 1670-1680. DOI: 10.1093/eurheartj/ehn219.
- [28] Adler A, Novelli V, Amin AS, et al. An international, multicentered, evidence-based reappraisal of genes reported to cause congenital long QT syndrome[J]. *Circulation*, 2020, 141(6): 418-428. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.043132.
- [29] Hosseini SM, Kim R, Udupa S, et al. Reappraisal of reported genes for sudden arrhythmic death: evidence-based evaluation of gene validity for Brugada syndrome[J]. *Circulation*, 2018, 138(12): 1195-1205. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035070.
- [30] Ingles J, Goldstein J, Thaxton C, et al. Evaluating the clinical validity of hypertrophic cardiomyopathy genes[J]. *Circ Genom Precis Med*, 2019, 12(2): e002460. DOI: 10.1161/CIRCGEN.119.002460.
- [31] Renard M, Francis C, Ghosh R, et al. Clinical validity of genes for heritable thoracic aortic aneurysm and dissection[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 72(6): 605-615. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.04.089.
- [32] Ackerman JP, Bartos DC, Kapplinger JD, et al. The promise and peril of precision medicine: phenotyping still matters most[J/OL]. *Mayo Clin Proc*, 2016 Oct 8. DOI: 10.1016/j.mayocp.2016.08.008.
- [33] Das KJ, Ingles J, Bagnall RD, et al. Determining pathogenicity of genetic variants in hypertrophic cardiomyopathy: importance of periodic reassessment[J]. *Genet Med*, 2014, 16(4): 286-293. DOI: 10.1038/gim.2013.138.
- [34] Manrai AK, Funke BH, Rehm HL, et al. Genetic misdiagnoses and the potential for health disparities[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(7): 655-665. DOI: 10.1056/NEJMsal507092.
- [35] Carrieri D, Howard HC, Benjamin C, et al. Recontacting patients in clinical genetics services: recommendations of the European Society of Human Genetics[J]. *Eur J Hum Genet*, 2019, 27(2): 169-182. DOI: 10.1038/s41431-018-0285-1.
- [36] Van Driest SL, Wells QS, Stallings S, et al. Association of arrhythmia-related genetic variants with phenotypes documented in electronic medical records[J]. *JAMA*, 2016, 315(1): 47-57. DOI: 10.1001/jama.2015.17701.
- [37] Lahrouchi N, Raju H, Lodder EM, et al. Utility of post-mortem genetic testing in cases of sudden arrhythmic death syndrome[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 69(17): 2134-2145. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.02.046.
- [38] van der Werf C, Hofman N, Tan HL, et al. Diagnostic yield in sudden unexplained death and aborted cardiac arrest in the young: the experience of a tertiary referral center in the Netherlands[J]. *Heart Rhythm*, 2010, 7(10): 1383-1389. DOI: 10.1016/j.hrthm.2010.05.036.
- [39] van der Werf C, Stiekema L, Tan HL, et al. Low rate of cardiac events in first-degree relatives of diagnosis-negative young sudden unexplained death syndrome victims during follow-up[J]. *Heart Rhythm*, 2014, 11(10): 1728-1732. DOI: 10.1016/j.hrthm.2014.05.028.
- [40] van der Werf C, Hendrix A, Birnie E, et al. Improving usual care after sudden death in the young with focus on inherited cardiac diseases (the CAREFUL study): a community-based intervention study[J]. *Europace*, 2016, 18(4): 592-601. DOI: 10.1093/europace/euv059.
- [41] Sturm AC, Knowles JW, Gidding SS, et al. Clinical genetic testing for familial hypercholesterolemia: JACC scientific expert panel[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 72(6): 662-680. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.05.044.
- [42] Izar MC, Machado VA, Fonseca FA. Genetic screening for homozygous and heterozygous familial hypercholesterolemia[J]. *Appl Clin Genet*, 2010, 3: 147-157. DOI: 10.2147/TACG.S13490.
- [43] Robinson JG. Management of familial hypercholesterolemia: a review of the recommendations from the National Lipid Association Expert

Panel on Familial Hypercholesterolemia[J]. J Manag Care Pharm, 2013, 19(2): 139-149. DOI: 10.18553/jmcp.2013.19.2.139.

[44] Markwerth P, Bajanoski T, Tzimas I, et al. Sudden cardiac death-update[J]. Int J Legal Med, 2021, 135(2): 483-495. DOI: 10.1007/s00414-020-02481-z.

[45] Ackerman MJ, Priori SG, Willems S, et al. HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies this document was developed as a partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA)[J]. Heart Rhythm, 2011, 8(8): 1308-1339. DOI: 10.1016/j.hrthm.2011.05.020.

[46] Hofman N, Tan HL, Alders M, et al. Yield of molecular and clinical testing for arrhythmia syndromes: report of 15 years' experience[J]. Circulation, 2013, 128(14): 1513-1521. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000091.

[47] Hayashi M, Shimizu W, Albert CM. The spectrum of epidemiology underlying sudden cardiac death[J]. Circ Res, 2015, 116(12): 1887-1906. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.304521.

[48] 孙荣超, 杨树东, 周志毅, 等. 心源性猝死患者尸检的临床病理学分析[J]. 中华医学杂志, 2012, 92(38): 2707-2709. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2012.38.012.

[49] Meder B, Ruhle F, Weis T, et al. A genome-wide association study identifies 6p21 as novel risk locus for dilated cardiomyopathy[J]. Eur Heart J, 2014, 35(16): 1069-1077. DOI: 10.1093/eurheartj/eh251.

[50] Mesrati MA, Belhadj M, Aissaoui A, et al. Sudden cardiovascular death in adults: study of 361 autopsy cases[J]. Ann Cardiol Angeiol (Paris), 2017, 66(1): 7-14. DOI: 10.1016/j.ancard.2016.03.003.

[51] Roselli C, Yu M, Nauffal V, et al. Genome-wide association study reveals novel genetic loci: a new polygenic risk score for mitral valve prolapse[J]. Eur Heart J, 2022, 43(17): 1668-1680. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac049.

[52] Kovacs G, Dumitrescu D, Barner A, et al. Definition, clinical classification and initial diagnosis of pulmonary hypertension: updated recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018[J]. Int J Cardiol, 2018, 272S: 11-19. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.08.083.

[53] Baruteau AE, Pass RH, Thambo JB, et al. Congenital and childhood atrioventricular blocks: pathophysiology and contemporary management[J]. Eur J Pediatr, 2016, 175(9): 1235-1248. DOI: 10.1007/s00431-016-2748-0.

[54] Yildiz A, Gurpinar SS, Yagci FE, et al. Retrospective analysis of sudden cardiac deaths in a 10-year autopsy series in the city of Isparta in Turkey[J]. Am J Forensic Med Pathol, 2020, 41(4): 263-268. DOI: 10.1097/PAF.0000000000000593.

[55] Ackerman M, Atkins DL, Triedman JK. Sudden cardiac death in the young[J]. Circulation, 2016, 133(10): 1006-1026. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020254.

[56] Diller GP, Kempny A, Alonso-Gonzalez R, et al. Survival prospects and circumstances of death in contemporary adult congenital heart disease patients under follow-up at a large tertiary centre[J]. Circulation, 2015, 132(22): 2118-2125. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.017202.

[57] Koyak Z, Harris L, De Groot JR, et al. Sudden cardiac death in adult congenital heart disease[J]. Circulation, 2012, 126(16): 1944-1954. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.104786.

[58] Yasuhara J, Garg V. Genetics of congenital heart disease: a narrative review of recent advances and clinical implications[J]. Transl Pediatr, 2021, 10(9): 2366-2386. DOI: 10.21037/tp-21-297.

[59] Blue GM, Kirk EP, Giannoulitou E, et al. Advances in the genetics of congenital heart disease: a clinician's guide[J]. J Am Coll Cardiol, 2017, 69(7): 859-870. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.11.060.

[60] Burazor I, Aviel-Ronen S, Imazio M, et al. Primary malignancies of the heart and pericardium[J]. Clin Cardiol, 2014, 37(9): 582-588. DOI: 10.1002/clc.22295.

附表 1 心源性猝死的病因和临床特点

疾病	心源性猝死病因	心源性猝死死因	心源性猝死中占比	临床特点	与遗传的关系
冠心病	冠状动脉粥样硬化斑块破裂; 冠状动脉血栓/瘤栓栓塞; 冠状动脉自发夹层或主动脉夹层累及冠脉; 冠状动脉瘤破裂	冠状动脉重度狭窄; 急性心肌梗死或心脏破裂可引起心源性休克、猝死,也可引起心律失常性猝死	50%~80%的心源性猝死为冠心病所致,约50%的冠心病相关死亡为心源性猝死	从不稳定性心绞痛到ST段抬高型心肌梗死的一系列临床表现; 实验室检查心肌酶升高; 有冠状动脉病变和心肌缺血/梗死的影像学和解剖学证据	冠心病是复杂性多基因疾病;大约2%的早发冠心病患者携带家族性高胆固醇血症相关变异 <sup>[41]</sup> ;包括3个主要基因( <i>LDLR</i> 、 <i>APOB</i> 和 <i>PCSK9</i> )在内的基因检测的阳性率为28%~88% <sup>[42-43]</sup>
心肌病	HCM、DCM、RCM、LVNC、ARVC等原发性心肌病; IMD等继发性心肌病	HCM、DCM、RCM、LVNC及IMD多因心力衰竭猝死,也可因心律失常猝死; ARVC主要引起心律失常性猝死	年轻人原发性猝死中,心肌病约占20% <sup>[44]</sup>	有运动耐量下降、进行性呼吸困难、水肿等心力衰竭症状,或心悸、黑矇、晕厥等心律失常症状; 继发性心肌病可能有全身多器官病变; 解剖学及影像学检查存在心脏结构异常; 组织学有相应的疾病特征	约60%的HCM可检出明确的已知基因致病变异,RCM与HCM有相似的遗传背景; 约40%的DCM可检出已知基因致病变异; 30%~50%的ARVC可检出已知基因致病变异; 30%~50%的LVNC可检出已知基因致病变异 <sup>[45]</sup> ; IMD多是单基因病,约80%为常染色体隐性遗传,部分为X连锁遗传或线粒体遗传

(续表)

疾病	心源性猝死病因	心源性猝死死因	心源性猝死中占比	临床特点	与遗传的关系
离子通道病	LQTS、CPVT、SQTS、BrS、进行性心脏传导疾病、心房颤动等 <sup>[45]</sup>	心律失常性猝死	1~35 岁心源性猝死者中离子通道病占死因的 25%~30% <sup>[46-47]</sup> ；15% 的 SID 患者有潜在的遗传性离子通道相关疾病	有心悸、突发晕厥等心律失常症状；不同类型基因变异的遗传性离子通道病，典型的心电图表现不同；解剖学多为阴性	75% 的 LQTS 患者可检出已知基因致病变异；65% 的 CPVT 患者可检出已知基因致病变异；20% 的 SQTS 患者可检出已知基因致病变异 <sup>[45]</sup>
心肌炎	暴发性心肌炎(淋巴细胞性心肌炎、巨细胞性心肌炎、嗜酸粒细胞性心肌炎)；心脏结节病；儿茶酚胺介导的应激性心肌病；精神类药物或抗肿瘤药物引起的重症心肌炎	暴发性心肌炎常表现为急性心力衰竭、心源性休克、猝死；心脏结节病常表现为心脏传导阻滞、心律失常、猝死	心肌炎占心源性猝死死因的 6%~10% <sup>[1, 48]</sup>	会有一定的先驱症状，比如感冒样症状或消化道症状；由药物引起者有相关用药史；心脏方面的表现包括心律失常、心源性休克、心力衰竭；实验室检查心肌酶升高；组织学证实有心肌炎	心肌炎与遗传的关系较小；病毒的易感性和心肌炎严重程度与 HLA I 类和 II 类蛋白遗传背景有关 <sup>[49]</sup>
心脏瓣膜病	IE；风湿性心脏瓣膜病；MVP；主动脉瓣狭窄	IE 赘生物冠状动脉栓塞、猝死；感染蔓延累及心脏传导系统致心律失常、猝死；风湿性心脏病直接、间接伤害或人工瓣膜置换术损伤均有可能导致心律失常、猝死；瓣膜病变形成的血栓可造成冠状动脉栓塞、猝死	心脏瓣膜病占心源性猝死者死因的 1%~5% <sup>[47, 50]</sup> ；MVP 约占心源性猝死死因的 2.3%	发热为 IE 最常见的症状，组织学及微生物学可检测到病原体；各瓣膜狭窄或关闭不全有相应的临床特征；结缔组织相关的临床综合征表现；MVP 有相应的全身表现	35%~50% 的 MVP 存在家族遗传因素 <sup>[51]</sup> ；BAV 有较强的遗传倾向，一级亲属发病率为 24%，目前已发现若干致病基因变异可导致 BAV
大血管疾病	主动脉瘤/夹层/破裂；主动脉炎；肺动脉栓塞；慢性肺动脉高压	升主动脉破裂时，血液进入心包腔，引起急性心包填塞；主动脉夹层致冠状动脉阻塞导致心肌梗死；主动脉破裂引起大出血、休克、猝死；主动脉炎冠状动脉受累引起猝死；肺动脉血栓、菌栓、羊水或瘤栓栓塞引起低血压、休克、心力衰竭、呼吸衰竭甚至恶性心律失常而致猝死；慢性肺动脉高压的并发症，如肺动脉夹层和大量肺内出血可引起猝死	心源性猝死中主动脉瘤破裂约占 2.5%，肺栓塞约占 1.9%，主动脉夹层约占 1.3% <sup>[50]</sup>	主动脉夹层的撕裂症状往往是突发的剧烈疼痛；综合征相关的主动脉瘤有相应的身体特征；主动脉炎可表现为全身性症状，以及主动脉及其分支范围出现的症状；急性肺动脉栓塞表现为突然出现不明原因活动性呼吸困难；影像学、解剖和组织学有相应的表现	马凡综合征、Loeys-Dietz 综合征、Ehlers-Danlos 综合征和家族性胸主动脉瘤/夹层等为单基因遗传病；约 20% 的家族性胸主动脉瘤/夹层患者可检出已知基因致病变异；主动脉炎和遗传有关，但迄今尚不明确病因；50%~80% 的遗传性肺动脉高压和 10%~40% 的特发性肺动脉高压患者可检出已知基因致病变异 <sup>[52]</sup>
CCS 病变	CCS 发育异常或退化；CCS 炎症、肿瘤累及 CCS；窦结动脉或房室结动脉病变发生 CCS 梗死；与心脏手术相关的 CCS 损伤	各种类型心律失常，导致脑、心、肾等脏器血流灌注不足、猝死	尸检研究中，CCS 异常所致猝死约占心源性猝死的 2.3%	有心律失常的临床表现；解剖学及组织学检查发现 CCS 异常	与遗传的关系较小；2%~6% 的 SSS 患者可检出已知基因致病变异；FCCB、FAS 常呈常染色体显性遗传 <sup>[53]</sup>
心包疾病	心包炎；心包出血；心包肿瘤；心脏/主动脉/肺动脉破裂	心脏压塞、心排出血量减少而引起心源性休克、猝死	尸检系列数据中，心包疾病约占心源性猝死的 10.9% <sup>[54]</sup>	临床上出现心排出量下降、血压下降或发生奇脉等一系列表现与体征；影像学和解剖有相应的表现	心包疾病与遗传的关系较小
CHD	多种 CHD；CHD 术后	CHD 引起的 CCS 损伤、心室容量过载、心室流出道梗阻，继发的血栓或心内膜炎，手术损伤造成的心律失常等都是引起猝死的原因	从出生至成年早期，15%~25% 的 CHD 患者由于心源性猝死死亡 <sup>[55]</sup> ；成人 CHD 死亡病例中，心源性猝死约占 7%~19% <sup>[56-57]</sup>	CHD 的症状包括心脏杂音、发育不良、紫绀、杵状指(趾)、胸廓畸形、心脏浊音界增大、心前区抬举性搏动、血压和脉搏变化等；CHD 心脏结构异常可通过超声心动图和解剖学诊断	CHD 病因复杂，约有 35% 的患者存在明确的遗传因素 <sup>[58]</sup> ；家族性或合并心外畸形的 CHD 患者遗传病因占比高，多达 31%~51%；孤立性 CHD 患者中遗传因素约占全部病因的 20% <sup>[59]</sup> 。然而凭借目前的遗传学技术手段，大部分患者仍找不到遗传改变，尤其是对于孤立性 CHD，罕见的遗传变异发挥着重要作用

(续表)

疾病	心源性猝死病因	心源性猝死死因	心源性猝死中占比	临床特点	与遗传的关系
心血管肿瘤	各种类型心脏、大血管及心包的原发性良、恶性肿瘤；从其他部位转移来的转移瘤	肿瘤阻塞血流引起急性血流阻滞，引起猝死；恶性肿瘤侵犯心壁造成心脏破裂、猝死；瘤栓或血栓造成急性冠状动脉或肺动脉梗阻、猝死；肿瘤侵犯或压迫 CCS，导致心律失常而猝死	尸检系列数据中，心脏原发性良、恶性肿瘤总发生率为 0.02% <sup>[60]</sup> ，部分以心源性猝死为首表现	心脏原发性良性肿瘤主要表现为胸闷、胸痛、突发晕厥等心脏症状；恶性肿瘤可能有全身表现，比如发热、体重减轻、贫血、乏力、纳差、恶病质；转移瘤可发现原发肿瘤；解剖学及影像学检查可发现心脏肿瘤	与遗传的关系较小；不同类型的肿瘤有相应的体系和(或)胚系变异特征

注: CHD: 先天性心脏病; DCM: 扩张型心肌病; HCM: 肥厚型心肌病; RCM: 限制性心肌病; LVNC: 左心室致密化不全; IMD: 遗传性代谢病; ARVC: 致心律失常性右室心肌病; SSS: 病态窦房结综合征; LQTS: 长 QT 综合征; SQTS: 短 QT 综合征; BrS: Brugada 综合征; CPVT: 儿茶酚胺敏感性多形性室性心动过速; FCCB: 家族性心脏传导阻滞; FAS: 家族性心房静止; SID: 婴儿猝死; HLA: 人类白细胞抗原; BAV: 二叶式主动脉瓣; MVP: 二尖瓣脱垂; IE: 感染性心内膜炎; CCS: 心脏传导系统

(收稿日期: 2022-06-08)

(编辑: 朱柳媛)

## 读者·作者·编者

## 2021 年版中国科学技术信息研究所科技论文统计结果公布 ——2020 年《中国循环杂志》核心影响因子 4.556，在 21 种心血管病学类期刊中排名第一，在 2 084 种科技核心期刊中排名第四

中国科学技术信息研究所《2021 年版中国科技期刊引证报告(核心版)自然科学卷》发布的 2020 年中国科技论文统计结果显示:2020 年《中国循环杂志》核心影响因子 4.556，在 21 种心血管病学类期刊中排名第一，在 2 084 种科技核心期刊中排名第四。中国知网、中国科学文献计量评价研究中心出版的《中国学术期刊影响因子年报》116 种内科学期刊中排名第一位。

近几年，《中国循环杂志》核心影响因子不断升高(图 1)。这是广大作者和读者支持和厚爱、编委会各位专家严谨和认真、杂志社领导严抓稿件质量、编辑部同仁认真负责工作的结晶。

《中国循环杂志》是中文核心期刊和中国科技核心期刊。以从事心血管病学和相关学科的专业临床医生、科研和教学人员为读者对象，设有指南与共识、专题报道、述评、论著、病例报告、综述、学习园地等栏目，诚请广大作者和读者踊跃投稿和订阅。



《中国循环杂志》编辑部