

ICHUANXING
INLU SHICHANG

遗

传

性

心律失常

主编/朱刚艳 曲哲

 江西科学技术出版社

遗传性心律失常

YICHUANXING
XINLU SHICHANG

主 编 朱刚艳 曲哲

副主编 唐世琪 胡成林 王仕旺

编 委	武汉大学人民医院老年病科	朱刚艳
	武汉大学人民医院心内科	曲哲
	武汉大学人民医院心内科	胡成林
	武汉大学人民医院干部保健处	唐世琪

图书在版编目(CIP)数据

遗传性心律失常/朱刚艳主编. —南昌:江西科学技术出版社,2009. 11

ISBN 978-7-5390-3601-4

I. 遗… II. 朱… III. 遗传病—心律失常—诊疗 IV. R596 R541.7

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2009)第 191258 号

国际互联网(Internet)地址:

<http://www.jxkjcs.com>

选题序号:ZK2009313

图书代码:B09040-101

遗传性心律失常

朱刚艳主编

出版	江西科学技术出版社
发行	
社址	南昌市蓼洲街2号附1号
	邮编:330009 电话:(0791)6623491 6639342(传真)
印刷	江西千叶彩印有限公司
经销	各地新华书店
开本	850mm×1168mm 1/32
字数	150千字
印张	5.5
版次	2009年11月第1版 2009年11月第1次印刷
书号	ISBN 978-7-5390-3601-4
定价	18.00元

(赣科版图书凡属印装错误,可向承印厂调换)

目

录

第一章 长 QT 综合征 /1

第一节 流行病学/3

第二节 临床特征/4

第三节 致病基因及分子电生理/6

一、先天性 LQTS 的致病基因/6

二、获得性 LQTS 的致病基因及分子电生理/11

(一)抗心律失常药物/13

(二)大环内酯类抗生素/14

(三)抗组胺药/14

(四)精神心理作用药物/14

(五)脑血管病/15

(六)电解质紊乱/15

第四节 诊断及鉴别诊断/15

第五节 预防及治疗/21

一、先天性 LQTS 的治疗/21

二、后天性(继发性)LQTS 的治疗/24

第六节 危险评估及预后/25

第七节 研究展望/26

第二章 Brugada 综合征 /33

目

录

- 一、历史回顾/34
- 二、流行病学/35
- 三、发病机制/36
 - (一)分子生物学机制/36
 - (二)心脏电生理机制/39
 - (三)调节和触发因素(影响因素)/41
- 四、临床表现/42
 - (一)发病情况与家族史/42
 - (二)特征性心电图改变/42
 - (三)BrS 伴发的其他心律失常/45
 - (四)其他实验室检查/45
- 五、药物激发试验/46
- 六、诊断与鉴别诊断/48
 - (一)诊断/48
 - (二)鉴别诊断/49
- 七、危险分层/52
- 八、治疗/54
 - (一)药物治疗/54
 - (二)BrS 的非药物治疗/55

- 一、历史回顾/64
- 二、流行病学/69
- 三、发病机制/69
 - (一)分子生物学机制/69
 - (二)电生理机制/71
- 四、临床表现/74
 - (一)发病情况与家族史/74
 - (二)特征性心电图/74
 - (三)伴发的心律失常/78
 - (四)其他检查/79
- 五、诊断与鉴别诊断/79
 - (一)QT 间期的测量/79
 - (二)SQTS 的诊断/80
 - (三)鉴别诊断/80
- 六、治疗/81
 - (一)特发性 SQTS 的治疗/81
 - (二)继发性 SQTS 的治疗/83

第四章 儿茶酚胺敏感性多形性室性心动过速 /86

- 一、流行病学/86
- 二、临床特征/87
- 三、基因及分子电生理/88
 - (一)RyR₂ 与显性遗传性 CPVT/90
 - (二)CPVT 隐性遗传与肌集钙蛋白 2(CASQ2)/95

四、诊断及鉴别诊断/97
五、治疗/99
六、研究进展与展望/100

目

录

第五章 致心律失常性右室心肌病 /106

- 一、流行病学/106
- 二、ARVC 的发病机制及生物学基础/106
 - (一)基因突变理论/107
 - (二)炎症理论/110
 - (三)转分化理论/111
 - (四)其他机制/111
- 三、临床表现/111
 - (一)心律失常型/111
 - (二)右心衰竭型/112
 - (三)心源性猝死/112
 - (四)隐匿型/112
- 四、辅助检查/112
 - (一)心电图/112
 - (二)心室晚电位/113
 - (三)电生理/114
 - (四)影像学检查/114
 - (五)心内膜心肌活检/114
- 五、ARVC 的诊断/115
- 六、治疗/116
- 七、ARVC 危险分层/117

第六章 家族性心房颤动 /119

- 一、流行病学/119
- 二、家族性房颤的分子机制/120
- 三、诊断/125
- 四、治疗/126
- 五、结论与展望/128

第七章 家族性心房静止 /133

- 一、历史回顾/133
- 二、流行病学/134
- 三、发病机制/134
 - (一)基础病因/134
 - (二)分子生物学机制及研究进展/134
 - (三)电生理机制/136
 - (四)病理学改变/137
- 四、临床表现/137
 - (一)症状/137
 - (二)体表心电图/138
 - (三)临床分型/139
- 五、实验室检查/139
 - (一)心内电生理检查/139
 - (二)心脏超声/140
 - (三)心磁图/140
 - (四)血浆心钠肽浓度/141
- 五、诊断/141
- 六、治疗/141

第八章 家族性病态窦房结综

合征 /144

- (一) 窦房结细胞与离子流/144
- (二) SSS1 与 HCN4 基因突变/145
- (三) SSS2 与 SCN5A 基因突变/146
- (四) ANK2 基因/147

第九章 家族性心脏传导阻

滞 /151

- 一、历史回顾/151
- 二、流行病学/151
- 三、发病机制与研究进展/152
 - (一) 钠通道基因 SCN5A 与心脏传导阻滞/152
 - (二) 钾离子通道基因与心脏传导阻滞/155
 - (三) 同源框转录因子基因 NKX2.5 与心脏传导阻滞/156
 - (四) LAMN 基因与心脏传导阻滞/158
- 四、临床表现/159
 - (一) 症状/159
 - (二) 分型/159
 - (三) 心电图表现/160
- 五、诊断/160
- 六、治疗/160



第一章 长 QT 综合征

长 QT 综合征(long QT syndrome, LQTS)是以 QT 间期(QTc)延长和 T 波异常(T 波低平或双相,或在心电图上有明显的 U 波)为特征的心律失常,临床症状为心悸、黑矇和/或晕厥。患者易发生尖端扭转性室性心动过速(torsades de pointes, TdP),且可能转化成心室颤动,从而导致昏厥和/或猝死^[1]。所有的 LQTS 都与心肌复极化延迟、QT 间期延长相关,是发展成为 TdP 和心脏猝死的高危因素。

LQTS 的分类:

(1)按发病原因分类:①先天性 LQTS:先天性 LQTS 不常见,由遗传缺陷引起(表 1-1)。先天性 LQTS 又分为 2 种:患者听力正常的常染色体显性 LQTS(Romano-Ward 综合征,RW 综合征),患者先天性耳聋的常染色体隐性 LQTS(Jervell-Lange-Nielson 综合征, JLN 综合征)。另外部分病例可为散发性。②获得性 LQTS:由多种因素如电解质紊乱、药物、饥饿、中枢神经系统损伤、严重心动过缓等所引起。在药物因素中,奎尼丁可在治疗剂量下延长 QT 间期促发心律失常,普鲁卡因胺和索他洛尔常在中毒剂量时致心律失常;胺碘酮也可延长 QT 间期,但其导致心律失常的概率很低,利多卡因不延长 QT 间期。

表 1-1

LQTS 遗传基础

疾病	分型	基因座	基因	受累电流及通道	分子机制	发病因素
常染色体显性 LQTS	LQT1	11p15.5	KCNQ1 (KVLQT1)	IKs (缓慢激活延迟整流钾通道, α 亚基)	显性否定机制或减弱通道功能	运动/体力活动
	LQT2	7q35 ~ 36	KCNH2 (HERG)	IKr (快速激活延迟整流钾通道, α 亚基)	显示否定机制或减弱通道功能	声音/情绪波动



续表

疾病	分型	基因座	基因	受累电流及通道	分子机制	发病因素
	LQT3	3q21 ~ 24	SCN5A	INa (钠通道)	通道功能增强	慢心率/睡眠中
	LQT4	4q25 ~ 27	Ank2	Ankyrin β 受体蛋白, 肌浆网 IP3R (ICa^{2+})	减弱通道功能	
	LQT5	21q22	KCNE1 (Mink)	IKs (缓慢激活延迟整流钾通道, β 亚基)	显性否定机制或减弱通道功能	体力活动/运动
	LQT6	21q22	KCNE2 (MiRP1)	IKr (快速激活延迟整流钾通道, β 亚基)	显性否定机制或减弱通道功能	声音/情绪波动
Anderson 综合征	LQT7	17q23. 1 ~ 24. 2	KCNJ2	IK1 (内向整流钾离子通道, PIP2 结合区)	显性否定机制或减弱通道功能	
Timothy 综合征	LQT8	12p13. 3	Cav1. 2	ICa - L (L 型钙离子通道)	通道功能增强	
	LQT9	3p25. 3	Cav3	INa	通道功能增强	常伴有肌肉病变
	LQT10	11q23. 3	SCN4B	Na 通道 $\beta 4$ 亚单位	通道功能增强	仅在一家系发现
		q 21 ~ 22	AKAP9	IKs	减弱通道功能	
			SNTA1	INa	通道功能增强	



续表

疾病	分型	基因座	基因	受累电流及通道	分子机制	发病因素
常染色体隐性 LQTS	JLN1	11p15.5	KVLQT1 (KCNQ1)	IKs (缓慢激活延迟整流钾通道, α 亚基)	显性否定机制或减弱通道功能	
	JLN2	21q22	KCNE1 (MinK)	IKs (缓慢激活延迟整流钾通道, β 亚基)	显性否定机制或减弱通道功能	

注: LQTS: 长 QT 综合征; IKs: 缓慢激活延迟整流钾电流; IKr: 快速激活延迟整流钾电流; ICa^{2+} : L 型钙电流; INa: 钠电流; α 亚基为离子孔道的主要亚基; β 亚基为 α 亚基的调节亚基。

(2) 按 TdP 发作诱因分类: ① 间歇依赖型 LQTS: 常由心动过缓或早搏后长间歇诱发 TdP, 多为获得性。② 肾上腺素依赖型 LQTS: 多在情绪激动、应激、运动等交感神经兴奋及儿茶酚胺物质增加时因 QT 间期延长触发 TdP。③ 中间型 LQTS: 兼有上述两型的特点。

(3) 按异常基因分型: 目前 LQTS 至少已有 12 个亚型, 其中 RWS 综合征至少有十个基因亚型 (LQT1 ~ LQT10), JLN 综合征有两个基因亚型。国内学者的研究表明, 我国 LQTS 的发病情况和临床表现与国外报道基本一致, 但根据心电图特点进行基因分型的预测结果显示, 我国 LQTS 患者可能以 LQT2 为主。

第一节 流行病学

1979 年, Moss 和 Schwartz 建立了 LQTS 国际登记处, 登记和跟踪 LQTS 先证者家庭, 以明确 LQTS 的病情变化和遗传特点。在过去的 20 多年里, 该登记处已登记了超过 1200 个 LQTS 家庭, 并在了解该病的自然演变、诊断和各种疗法的疗效方面提供了很多资料。最可贵的是, 该中心为确定 LQTS 的基因突变提供了重要研究资源^[2]。

先天性 LQTS 的发病率大约为万分之一, 没有明显的种族或地理偏好性。RWS 综合征最常见, 目前已发现至少 10 种类型, 均为常染色体显性遗传, 后代患病的概率为 50%, 估计发病率为 1/10000



活婴,其中,LQT1、LQT2、LQT3 占 LQTS 百分比分别为 50%、35% ~ 40%、10% ~ 15%,还有将近 15% ~ 20% 的患者没有确定基因突变^[3]。国内报道的 LQTS 病例以 LQT2 为主。可能的原因:①可能存在种族对 KCNH2 基因突变的易感性不同;②LQT2 的双峰/切迹型 T 波易于辨认,尤其是在 QTc 明显延长的情况下,故发生漏诊的概率小。而在 LQT1,正常形态的 T 波最为常见,若同时 QTc 正常或为临界值,则易致漏诊^[4]。

JLN 综合征呈常染色体隐性遗传,极其罕见,估计发病率为 1.6 ~ 6/1000000,常见于近亲婚配所生的子女^[1]。JLN 综合征患者 QT 间期比 RW 综合征患者要长,发生晕厥和猝死等恶性事件的概率也高。平均发病年龄为 (21 ± 15) 岁,女性多见。无法预测哪些无症状患者将会发病,并且约 30% ~ 40% 的患者首发症状即是猝死。

第二节 临床特征

该病症以 QTc 延长和 T 波异常这一典型的心电图改变而得名,表现为心悸、黑矇、晕厥,甚至由于发生尖端扭转型室速或室颤而导致猝死^[5]。

临床表现:①常在 40 岁前出现症状,平均发病年龄为 21 ± 15 岁,女性多见。②多有明显诱因。呈儿茶酚胺依赖性,晕厥发作与情绪激动、剧烈运动等应激有关。诱发因素在 LQT1 多为运动(尤其是游泳),LQT2 多为情绪激动,LQT3 则多在安静时(睡眠)发作。③LQT4 除表现为 QT 延长外,还表现心动过缓和阵发房颤、T 波增宽和 U 波增高,运动诱发的室早、室速、晕厥和猝死。LQT5、LQT6 较少见,其临床特征及心电图表现有待积累。LQT7 是 Andersen 综合征的心脏表现,常伴有脸部畸形和周期性瘫痪,LQT8 是最近发现由钙通道基因突变引起,命名为 Timothy 综合征^[6]。④获得性 LQTS 主要由某些药物、电解质紊乱、心动过缓、心肌缺血等原因引起。

QT 间期的测量:QT 间期代表心室除极和复极过程在心电图上的表现。QT 间期测量方法尚未标准化,建议遵循四项原则:①手工



测量,一般选择 QRS-T 波清晰、T 波振幅高大之导联如 II、V5 导联测量。②QT 间期测量应从 QRS 波(自 Q 波,无 Q 波者自 R 波)起点开始至 T 波终点为止。且取 3~5 个心动周期的平均值,当 U 波大到足以与 T 波融合时才应包括在内(QTU 间期)。③观察药物对 QT 间期的影响,应在药物达到最大血浆浓度时测量 QT 间期值。④QT 间期应根据心率加以校正(QT_c)。QT 间期与心率的测量应该在同一导联进行。

心电图特点:主要包括 QT 间期延长,T 波电交替及尖端扭转性室速(TdP)。

(1)QT 间期延长:QT 间期延长是 LQTS 发病的本质基础。男性 $QT_c \geq 0.47s$,女性 $QT_c \geq 0.48s$ 。但是, QT_c 正常并不意味着不是 LQTS,QT 间期延长不能作为诊断 LQTS 的“唯一标准”。有研究表明,约 1/3 患者的 $QT_c \leq 0.46s$,6%~12% 的 LQTS 患者 QT_c 在正常范围内。约 12% 的 LQTS 基因携带者 $QT_c \leq 0.44s$,其中 LQT1 占 12%,LQT2 占 17%,LQT3 占 5%。所以不能单用 QT_c 诊断 LQTS^[8]。

(2)T 波和 U 波异常:T 波形态和时程可以反映跨膜复极异质性的程度。T 波形态异常复杂多变,可有双峰、切迹、宽大、高尖、及伴 ST 段延长等不同形态改变:LQT1 为宽大 T 波,LQT2 为低振幅顿挫 T 波,LQT3 为晚发高尖狭 T 波,LQT4 和 LQT7 的特点是双相 T 波或 U 波^[9~11]。T 波电交替,是心电不稳定的主要标志。一般认为 T 波电交替是 LQTS 的第二个特征性表现,最常见于 TdP 发作前。其出现提示患者处于 TdP 发作高危状态,应做好积极的应对准备。

(3)TdP:TdP 易转变成室颤,是猝死的主要原因之一。TdP 的诱发原因:一是伴 QT_c 显著延长的心动过缓,二是窦性心动过速及交感神经功能亢进。第二种诱因下发生 TdP 时常可自行终止。TdP 发作前都有 QT(U)间期进一步延长由发生在 T(U)波上的长联律间期早搏诱发。

(4)心动过缓:LQTS 病人平均心率慢,并可合并窦房结功能障碍。LQTS 出现 2:1 房传导阻滞和/或室内传导阻滞是预后不良的标志,其病理基础为传导系统复极明显延长。



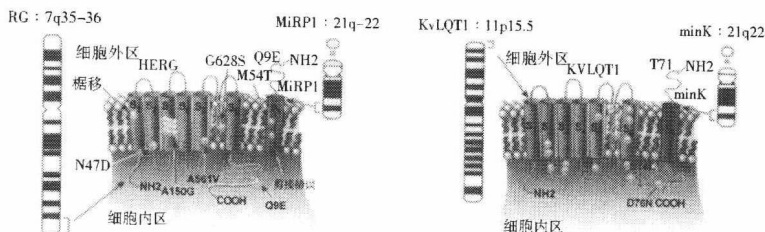
第三节 致病基因及分子电生理

随着分子遗传学的发展和心律失常诊治水平的提高,人们对心脏电活动的认识已达到分子水平。心律失常的电生理基础就是心肌细胞膜的离子电流异常。细胞膜的微小的离子通道之间通过精细的平衡,周而复始地维持着心肌细胞的正常电生理活动。现已证实很多心律失常的发生与基因突变所致的离子通道蛋白功能或结构改变有关。数量众多、特性各异的 K^+ 通道对维持静息电位和动作电位的复极发挥着重要的作用,已明确的 K^+ 通道有: I_{to} 通道、延迟整流 K^+ 通道快成分 (I_{Kr}) 和慢成分 (I_{Ks})、内向整流 K^+ 通道 (I_{K1})、乙酰胆碱激活的 K^+ 通道 (K_{ACh})、ATP 敏感的 K^+ 通道 (K_{ATP}) 等。

不同的 K^+ 通道有其各自的编码基因: I_{Ks} 通道的 α 、 β 亚基由 $KCNQ1$ 和 $KCNE1$ 编码, I_{Kr} 通道的 α 、 β 亚基由 $KCNH2$ 和 $KCNE2$ 编码, I_{K1} 通道由 $KCNJ2$ 编码, 等等。这些基因突变可引起动作电位复极过慢, 可导致 LQTS。

一、先天性 LQTS 的致病基因

目前将显性遗传性 LQTS 分为 10 型 ($LQT1 \sim LQT10$), 除 $LQT4$ 外, 都属于细胞膜离子通道病 (表 1-1 和图 1-1)。图 1 LQTS 基因染色体定位及离子通道结构^[12]。



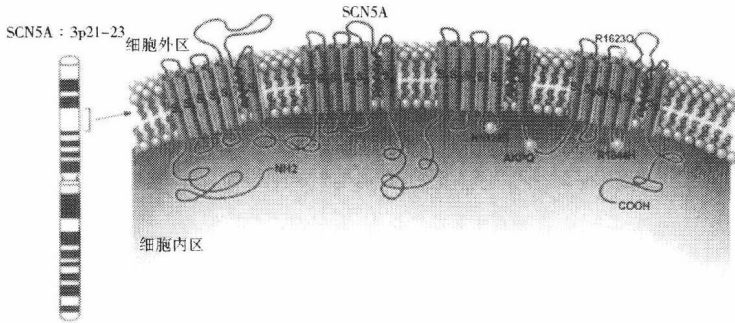


图 1-1 LQTS 基因染色体定位及离子通道结构^[12]

1. LQT1 和 JLN1

1957 年世界上首次报道了 LQTS 家系系:常染色体隐性 LQTS (Jervell - Lange - Nielson 综合征)^[13]。1964 年世界上首次报道了常染色体显性 LQTS (Romano - Ward 综合征)^[14,15]。25 年后,第一个 LQTS 基因被定位在染色体 11p15.5 (LQT1)^[16]。Wang 等于 1996 年首先克隆了位于 11p15.5 的 KCNQ1 基因。KCNQ1 基因长约 400kb,包含 16 个外显子,编码延迟整流钾通道缓慢激活成分 (slowly activated delayed rectifier potassium channel, IKs) 的 α 亚单位。IKs 的 α 亚单位包含 6 个跨膜片段 (S1 ~ S6)、1 个门区及细胞内外的氨基和羧基末端^[1]。

KCNQ1 基因编码 α 亚基,与 β 亚基 MinK (KCNE1 基因编码) 结合组成有功能的通道,即 IKs^[17,18]。杂合 KCNQ1 突变导致常染色体显性 LQTS,纯合 KCNQ1 突变或混合型杂合 KCNQ1 突变导致 Jervell - Lange - Nielsen 综合征 (JLN1)。KCNQ1 是很常见的 LQTS 致病基因,它的很多突变在 LQTS 的家系和患者中都有报道。迄今已报道多种多样的 KCNQ1 突变,包括错义突变、无义突变、剪接突变、氨基酸缺失及移码突变,大部分突变发生在跨膜区或细胞内部分。

IKs 电流在心肌动作电位的复极化过程中起到重要作用。突变通道 α 亚单位受损,IKs 钾外流显著减少,从而动作电位时间延长,体表心电图上表现为 QTc 延长和尖端扭转性室速,导致 LQT1。KCNQ1 突变可能通过显性负调控 (KCNQ1 突变通过一种“毒性”作用



干预正常野生型的功能)或功能丧失机制(突变型失去活性)而导致 LQTS^[1]。用动脉灌注犬心室组织块制作 LQT1 模型^[19],实验表明,IKs 减低导致心外膜、中层和心内膜细胞动作电位时限均一性延长,产生 QT 延长和正常形态 T 波,但不伴跨室壁复极不均一性增大和心律失常。加入异丙肾上腺素后,跨室壁不均一性增大,导致 T 波形态改变及 QT 进一步延长,发生尖端扭转性室速。这些研究结果从而可以解释,LQT1 患者安静状态下多无症状,心电图表现正常形态 T 波;而运动可诱发 QTc 延长,心电图表现宽大、双峰 T 波;常在剧烈运动中或运动后发生心脏事件。从理论上讲, β 肾上腺素能刺激可以增加 IKs、L-型钙离子流(ICaL)和氯离子流($I_{Cl(Ca)}$ 及 $I_{Cl-cAMP}$),总效应表现为复极外向电流增加和动作电位时程缩短^[19]。健康人在剧烈运动时心率加快,QTc 缩短。但是,在 LQT1 患者,KCNQ1 基因突变致 IKs 通道蛋白结构异常,不受 β 肾上腺素能刺激所支配,心室复极离子流的总效应变为内向电流增加而外向电流减少,动作电位时程延长,引起后除极,甚至诱发尖端扭转性室速和心室颤动。 β 受体阻滞剂可为绝大多数 LQT1 患者提供保护作用。 β 受体阻滞剂可预防运动中双峰 T 波和运动后宽大 T 波,避免跨室壁复极不均一性增大和 QTc 进一步延长,从而预防致命性快速室性心律失常。

2. LQT2

HERG 基因(KCNH2)突变导致 LQT2。HERG 基因位于染色体 7q35 ~ 36^[20],编码延迟整流钾通道快速激活成分(rapidly activated delayed rectifier potassium channel, IKr)的 α 亚基。IKr 是心室肌细胞复极过程中的主要外向电流^[1]。HERG 突变致 LQT2 的机制包括:①合成异常;②细胞内运输异常;③通道门控异常;④通道离子选择性异常。合成异常和细胞内运输异常最常见,一种突变可通过其中一种或数种机制发挥作用。HERG 基因突变导致 IKr 电流减少或消失,引起心肌复极延长。用犬心室组织块制作 LQT2 模型,实验观察到,突变 IKr 引起心外膜、中层和心内膜心肌细胞的动作电位时程不均一性延长,以中层 M 细胞动作电位时程延长最为显著,导致跨室壁不均一性增大。尤其在低钾条件下,心电图上产生双峰 T