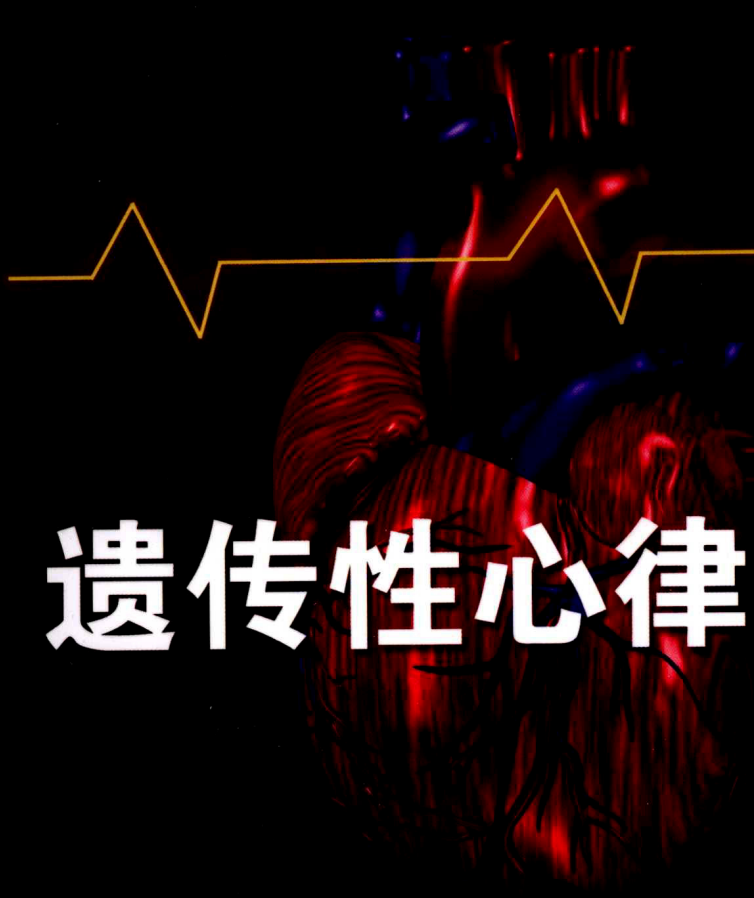




遗传性心律失常

主编 浦介麟 张开滋 李翠兰 洪 葵
审阅 胡大一 柯元南



人民卫生出版社

遗传性心律失常

主 编 浦介麟 张开滋 李翠兰 洪 葵
副主编 崔长琮 刘文玲 田小利 陈义汉
杨宝峰 肖传实 华 伟 刘权章
审 阅 胡大一 柯元南

人民卫生出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

遗传性心律失常 / 浦介麟等主编. —北京: 人民卫生出版社, 2010.12

ISBN 978-7-117-13510-8

I. ①遗… II. ①浦… III. ①遗传病—心律失常—诊疗 IV. ①R541.7

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2010) 第 209301 号

门户网: www.pmph.com	出版物查询、网上书店
卫人网: www.ipmph.com	护士、医师、药师、中医师、卫生资格考试培训

版权所有, 侵权必究!

遗传性心律失常

主 编: 浦介麟 张开滋 李翠兰 洪 葵

出版发行: 人民卫生出版社 (中继线 010-59780011)

地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编: 100021

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-67605754 010-65264830

010-59787586 010-59787592

印 刷: 北京蓝迪彩色印务有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 787×1092 1/16 印张: 28

字 数: 677 千字

版 次: 2010 年 12 月第 1 版 2010 年 12 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-13510-8/R·13511

定 价: 118.00 元

打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社销售中心联系退换)

。 内容简介 。

近 20 年来遗传性心律失常一直是心血管病学的研究热点,对其临床病程、发病机制、治疗手段等的研究对阐明心脏性猝死的原因及其防治有重要意义。

本书共分两篇,第一篇总论,从心脏节律调节的分子机制、遗传性心律失常的研究方法、治疗原则以及未来发展方向等角度,凝练出涉及遗传性心律失常的一些基础和共性的问题。第二篇各论,首先对 11 种经典的单基因遗传性心律失常和 5 种与遗传性心脏病相关的心律失常进行了论述;又对近来逐渐引起关注的与其他遗传性疾病相关的严重心律失常如 J 波综合征、运动员猝死、线粒体心肌病等进行了介绍;最后还介绍了基因易感性(药物、免疫异常和小 RNA)与心律失常的关系。各章内容力求深入浅出,通俗易懂,图文相映。

本书适于广大医生,尤其是心血管病医生、心电学工作者、CCU 和 ICU 医护人员,以及医学院校广大师生使用。



主编简介



浦介麟

德国医学博士,教授,心内科、病理生理学双博士生导师;阜外心血管病医院病理与生理实验中心主任,心律失常诊治中心病房主任。

1983年毕业于苏州医学院,1987年毕业于北京协和医学院,1994年获德国 Ulm 大学医学博士学位。1995~2001 年赴美国哥伦比亚大学和威斯康辛大学从事心律失常离子通道学机制研究,研究成果多次在欧美重要学术期刊发表。

2002 年回国后从事心电生理和起搏临床工作的同时创建了心律失常基础研究室;负责 973 等国家级课题 6 项;指导博士研究生 14 名;主要进行心脏离子通道基因和功能研究、心源性猝死的机制和防治研究。担任四个国家专业学会二级分会副主任、常委和委员;《中华心血管病杂志》等六个专业杂志编委;获 2007 年度中华中医药学会科学技术奖一等奖,2009 年度国家科技进步奖二等奖。发表论文 100 余篇,其中 SCI 杂志文章 40 余篇;参编专著 10 部,主译、副主译专著 2 部。



张开滋

主任医师,教授,硕士生导师,享受政府特殊津贴。1962 年毕业于哈尔滨医科大学医疗系。曾任大连医科大学教学医院心内科主任、医学遗传研究室主任。现任 3 所大学兼职教授、1 家医院名誉院长、1 所心研所名誉所长。1997 年创建中国心电信息学分会并任第一、第二届委员会主任委员,2005 年始任终身名誉主任委员,中国心力衰竭协会副主任委员,中国心电学学会常务委员,辽宁省遗传学会理事,《国际心血管与相关疾病》杂志特邀编委等。

勤于笔耕,发表科普文章 500 余篇,医学论文 180 余篇,译文 10 篇。主编及合编医学专著 47 部,代表作有《心血管遗传病学》、《临床心电信息学》、《中国心电信息学图解集成》。

在医疗、教学、科研领域成绩卓著,获省、市科技进步奖共 7 项,尤其是在遗传性心血管病方面有所建树,是我国遗传性心血管病学科带头人之一;在心电信息学方面有较深造诣,是我国心电信息学的提出者和奠基人。

1987 年南开大学本科毕业、1997 年北京大学生理学专业博士毕业，硕士研究生导师，现任北京大学人民医院心脏中心科研助理。长期从事心脏电生理学领域的基础研究工作，近年来主要研究长 QT 综合征及其他各种离子通道病等遗传性心律失常，负责“中国离子通道病注册中心及国际项目协作小组”的具体工作，获中华医学科技奖三等奖。任中国生物医学工程学会心律分会委员，《中国心脏起搏与心电生理杂志》等杂志编委。承担和参加省市级以上科研课题 4 项。发表文章 80 多篇，共同主编《临床心律失常学》、副主译《血管医学》。

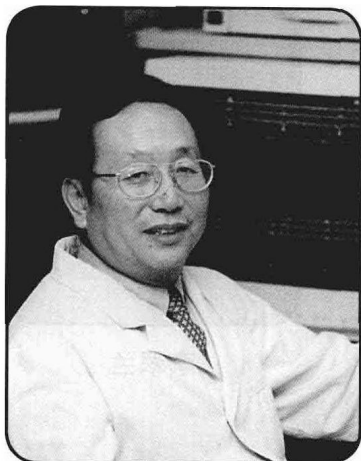


李翠兰

日本医学博士，美国博士后、研究员和助理教授。现任南昌大学第二附属医院心内科教授、主任医师、博士生导师。荣获新世纪百千万人才国家级人选、卫生部有突出贡献中青年专家、中国青年科技工作者协会第四届会员、江西省首届井冈山学者特聘教授和江西省首届高校创新团队带头人等荣誉称号。先后从事心源性猝死相关研究，主持国家 973 前期项目、国家自然科学基金和省部级课题十余项。发表 SCI 收录论文 25 篇，以第一作者在“Circulation”等杂志发表论文 7 篇。



洪 葵



心律失常临床常见,其中一些严重的类型可引起猝死,迄今仍是医学正在攻克的难题。遗传性心律失常研究是伴随着近 20 年来科学技术的进步尤其是分子生物学、分子遗传学等领域新技术的不断拓展而逐渐发展起来的一个学术分支,以阐明长 QT 综合征的发病机制为其开端,随后发现并确认了一批离子通道病如 Brugada 综合征、短 QT 综合征、儿茶酚胺敏感室性心动过速、特发性心房颤动等以及心肌病的发病机制。自这个分支出现就一直是心律失常领域的研究热点,这方面的飞速进展对降低恶性心律失常和心脏性猝死具有重要的科学价值和临床意义。

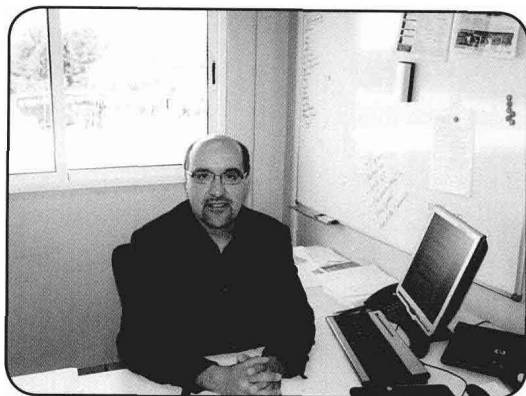
浦介麟教授等主编的《遗传性心律失常》,完整、系统地阐述了这一新兴领域近年来的成就,不仅详细介绍了遗传性心律失常领域各个病种的临床病程、发病机制、治疗手段,为临床医生对这些罕见疾病及时诊治提供借鉴和可操作的指导思路;并且从心脏节律调节的分子机制、遗传性心律失常的研究方法、治疗原则以及未来发展方向等角度,凝练出涉及遗传性心律失常的一些基础和共性的问题,为我国这一领域研究者提供了研究的着眼点和研究方法、研究思路。尤其是后者,不仅为研究心律失常提供了广泛的基础指导和前瞻性引领,同时对整个心血管疾病的研究也有重要的指导和借鉴作用,这也是本书的亮点之一。

本书是我国有关方面的顶级专家共同努力编写而成,他们对各自编写章节的内容有着丰富的临床经验和深入的研究,对各个方向的国内外研究动态了解清晰。这部高水平著作的问世,将有力地提高我国遗传性心律失常的防治水平,促进对遗传性心律失常展开深入的探索和研究,为谱写遗传性心律失常研究的新篇章贡献我国学者的智慧和才能。

根据不同的致病基因,对心律失常疾病进行分型治疗已成为医学领域第一个个体化基因诊疗经典范例。现代生命科学和医学的结合,改变了以往检测 - 治疗 - 新药发现的传统诊疗模式,可以针对不同群体或个体的遗传特征、分子发病机制来确定更为细化的疾病预防策略和药物治疗方案,这构成了个体化治疗的基础。人类基因组计划的完成,大量疾病相关或致病基因的发现,促进了传统生物医学模式向着可预测、可预防、个体化和广泛参与的全新 4P 医学模式转变,为未来解决长期困扰人类的诸如心律失常、脑血管疾病、糖尿病等重大复杂性疾病,以及实现真正的个体化治疗开辟了新途径。

胡大一

2010 年 6 月 1 日

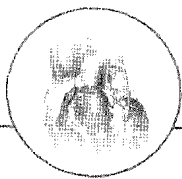


Since the advent of genetics into cardiology a couple of decades ago, few could imagine the repercussion that these rare diseases would have in clinical practice today. The discovery of the first genes responsible for sudden cardiac death opened a new field in cardiology, which we are only starting to understand. Thanks to research in families and patients, genetics have since provided dozens of genes and hundreds of disease-associated mutations which have enabled a better understanding of the basic mechanisms

of arrhythmogenesis in the young, often previously healthy individual. In addition to these research implications, the discovery of these genes has had a novel clinical consequences, which have placed the cardiologist in a challenging situation, never faced before; the need to translate the genetic findings not back to the patient but to the families. Cardiologists, used to dealing with single patients with signs and symptoms, are now obliged to identify those family members who are genetic carriers and make clinical decisions in each one of them, frequently in asymptomatic members and in children. The task could not be more complex. Despite the advances in the field of clinical cardiology, clinical tests are rarely sufficient to reach a conclusive preventive or therapeutic approach in these diseases. The clinician therefore often makes the decision based on own previous experience and on published research data. However, the field is moving fast, sometimes too fast for a clinical cardiologist to keep up with. For that reason they are grateful when the experts organize these data for them, with homogeneous chapters and simple decision algorithms, in the form of a book.

This is a book on devastating genetic diseases, which we have to acknowledge that they are rare. However, experience has already shown that each one of us, general cardiologists, will at least face one of these diseases each year in our practice. We have to be ready to deal with them, we can not miss the diagnosis and we have to protect the family members. This is the reason that the book by Jie Lin Pu, Kai Zi Zhang, Cui Lan Li and Kui Hong will be a great asset for the clinical practice.

Ramon Brugada MD PhD, FACC, FESC
Dean, Medical School
University of Girona
Director,
Cardiovascular Genetics Center UdG-IDIBGI
Girona, Catalonia, Spain



前言

于世纪之交和本世纪初,随着全球人类基因组计划草图和精细图完成,人类基因组这部天书已被读出,基因组的研究正从结构分析转向功能基因组学——“后基因组学时代”已经来临。随着分子遗传学向医学领域的渗透,临床医学得到了长足发展。在此背景下,一些严重威胁人类健康的恶性心律失常的遗传和分子学机制以及通道电生理学特点的神秘面纱被逐渐揭开,遗传性心律失常的命名也应运而生。1991年,Keating等人发现了长QT综合征(LQTS)相关的基因连锁位点,5年后王擎等在此基础上发现了LQTS的第一个致病基因。随后,分子遗传学、分子生物学、生物物理学、心电信息学以及临床电生理学等各领域新技术、新发现不断问世,各学科间不断交叉渗透,又极大地促进了遗传性心律失常研究的发展,使之成为心律失常研究领域持续的聚焦热点。这些层出不穷的新发现、新进展对降低恶性心律失常事件和心脏性猝死具有重大的科学价值和现实意义。

为顺应形势的发展和适应当前工作的需要,我们邀请了国内外一批专门从事这个领域研究的华人学者编著了这部《遗传性心律失常》。他们中多是近年活跃在各领域的一线研究者或各学术分支的学术权威,成为本书的中流砥柱,每个人在其擅长的方向结合自己的工作成就撰写了相应章节;更有各边缘学科的科研精英共同加盟,为编委会注入活力。他们充满激情、文采飞扬,对遗传性心律失常的各个方面进行了广泛而深刻地阐述,与经验丰富的责任编辑联袂打造了这部精品力作。

本书定位于“面向临床,突出实用,引经据典,深入浅出”,秉承“系统、全面、纳新、统一”原则,结合自己的实践经验,参阅国内外最新文献,引入最新进展和成果,以多角度、多层面、全方位、广范围、新视野进行全面展现,力求结构完整、条理清晰、行文流畅、选图精美、图文辉映、相得益彰。故本书具有以下特点:①由国内众多在本学科领域内知名专家撰写,能充分反映该领域的进展全貌,故具有全面性;②代表了学术界在遗传性心律失常方面的共识,而非某个专家的个人观点,是循证医学的具体表现,故具有权威性;③体现了经实践验证的最新成就,故具有很强的指导性;④能够直接用于临床,有很强的操作性,故具有实用性。因此,本书将是一部学术价值很高的参考书,实用性强的工具书,临床工作的案头书。

本书共分两篇,第一篇总论,包括概论、心脏节律调节的分子机制、遗传性心律失常的研究方法、遗传性心律失常的治疗、遗传性心律失常研究的未来发展方向等内容,凝练出遗传性心律失常的一些基础和共性的问题。第二篇各论,分为四章,首先对11种经典的单基因遗传性心律失常和5种与遗传性心脏病相关的心律失常进行了论述;又不惜篇幅对近来引起高度关注的一些新概念及与其他遗传性疾病相关的心律失常如J波综合征、运动员猝死、线粒体心肌病等进行了介绍;最后又独章介绍了“基因易感性与心律失常”,其中药物与免疫异常相关的心律失常内容与临床密切相关,小RNA在遗传性心律失常中的作用介绍则昭示着未来极有发展潜力的研究方向。各章力求内容连贯、深入浅出,通俗易懂,图文相映。



书成之时，衷心感谢人民卫生出版社的领导以敏锐的学术洞察力，慧眼识“珠”地将本书纳入了出版计划；感谢责任编辑李向东老师的鼎力配合，使本书得以迅捷面世。真挚感谢当代杰出的心血管病专家胡大一教授和分子遗传学专家惠汝太教授出任本书主审，给予精心指导，斧正润色，惠于作序。更感谢众位编委秉灯振笔，挥毫洒墨，欣然撰文，扬扬万言，为本书铸就了华彩篇章；更值得提出的是众多编委学识渊博、成就卓著，在撰稿过程中严谨治学、精益求精。众编委通力合作，贡献甚大，我们只不过是编委中之一员，进行了组织、编著和校审工作而已；如果没有这些志同道合的编委们鼎力相助，互勉互励，精雕细琢，就不会“诞生本书”。故而此书实乃所有参编者共同劳作的心血结晶，也是凝结友谊的象征。书付印之梓，衷心感谢慷慨引用宝贵资料的同仁，以及他们的帮助和支持。

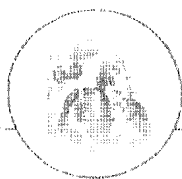
我们愿将本书抛砖引玉献给医学界的广大同仁、心血管病医生、心电学工作者、研究生、进修生以及医学院校广大师生。希望广大读者与我们一样，捧阅这些专家学者的鸿篇时，由衷地感到眼悦心喜，真正学到遗传性心律失常的真谛，并将收获的心得化为指导临床工作的原动力，也可谓是“开卷有益”吧！然而，笔者之言，难免自诩之嫌，张扬之举，实者白纸黑字，如履薄冰，铅华油香，接受检验。敬希“入乎其内，只能写之；出乎其外，故能观之”的专家、同仁悉心指教，斧正其缺，补益其疏，渐臻完善，以备再版时修正。

让我们共同为营造中国自己的“遗传性心律失常”事业而努力吧！

浦介麟 张开滋 李翠兰 洪葵

二〇一〇年三月二十日 于北京





目 录

第一篇 总 论

第一章 概论

- 第一节 遗传性心律失常的概念和发展历史 李翠兰 浦介麟 / 3
- 第二节 国内外遗传性心律失常研究概况 浦介麟 李翠兰 / 7

第二章 心脏节律调节的分子机制

- 第一节 心肌细胞动作电位及其形成机制 崔长琮 / 17
- 第二节 心肌离子通道的分子结构、功能与调节 李宁 浦介麟 / 23
- 第三节 心肌离子通道基因及其多态性 李宁 浦介麟 / 36
- 第四节 从心肌细胞电生理到心电图 崔长琮 / 42

第三章 遗传性心律失常的研究方法

- 第一节 遗传性心律失常的家族遗传学研究方法 王擎 涂欣 汪樊 / 51
- 第二节 心律失常的基因组学研究方法 田小利 赵凌 张艺馨 / 61
- 第三节 遗传性心律失常的细胞电生理学研究方法 李翠兰 / 72
- 第四节 遗传性心律失常的动物模型 田小利 张艺馨 / 80
- 第五节 心肌组织水平的细胞电生理学方法 崔长琮 / 87
- 第六节 计算机仿真方法 杨琳 张虹 金印彬 崔长琮 / 91

第四章 遗传性心律失常的治疗

- 第一节 遗传性心律失常的药物治疗 冉玉琴 浦介麟 / 98
- 第二节 遗传性心律失常的器械治疗 华伟 / 102
- 第三节 遗传性心律失常的基因治疗 冉玉琴 浦介麟 / 112
- 第四节 遗传性心律失常的射频消融治疗 郭成军 / 116

第五章 遗传性心律失常研究的未来发展方向

- 第一节 新一代测序技术对遗传性心律失常的影响 王擎 涂欣 / 126
- 第二节 个体化治疗及其相关伦理学问题考虑 王擎 涂欣 / 131



第二篇 各 论

第一章 单基因遗传性心律失常

第一节	长 QT 综合征	李翠兰	仇晓亮	/ 137
第二节	短 QT 综合征	洪葵	郭成军	/ 181
第三节	Brugada 综合征	洪葵	李菊香	单其俊 / 186
第四节	儿茶酚胺敏感性多形性室速	刘茜蓓	李翠兰	/ 198
第五节	婴儿猝死综合征	仇晓亮	李翠兰	/ 209
第六节	心房颤动	梁丹丹	李俊	陈义汉 / 215
第七节	遗传性病态窦房结综合征	张开滋	柳茵	刘文玲 / 229
第八节	心房静止	肖传实	高奋	王建理 李俊伟 / 235
第九节	原发性心脏传导阻滞(Lenegre 病)	郭继鸿	张萍	/ 237
第十节	遗传性预激综合征	刘文玲	张开滋	/ 244
第十一节	早期复极综合征	鲍慧慧	洪葵	/ 265

第二章 遗传性心脏病相关心律失常

第一节	致心律失常性右室心肌病	刘文玲	/ 271
第二节	肥厚型心肌病	邹玉宝	王虎 惠汝太 / 286
第三节	扩张型心肌病	王江	祝善俊 张开滋 / 298
第四节	心肌致密化不全	王蓉蓉	洪葵 浦介麟 / 311
第五节	马方综合征	张开滋	柳茵 田小利 王文婧 刘权章 / 317

第三章 其他遗传性疾病相关心律失常

第一节	运动员猝死	冯莉	浦介麟	/ 326
第二节	J 波综合征	马奕	崔长琮	/ 334
第三节	线粒体心肌病(Kearns-Sayre 综合征)	张开滋	邢福泰	/ 342
第四节	其他疾病相关的心律失常	肖传实	王红宇 张开滋 等	/ 348

第四章 基因易感性与心律失常

第一节	药物相关的心律失常	蒋彬	杨向军	/ 358
第二节	免疫异常相关的心律失常	陈志坚	廖玉华	/ 376
第三节	小 RNA 和心律失常	杨宝峰	吕延杰	/ 393

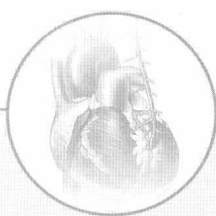




附录

附录一	医学遗传学词汇浅释	刘权章	张开滋	/ 405
附录二	MIM、OMIM 释义和功用	张开滋	刘权章	/ 426
附录三	人类基因组计划解读	张开滋	刘权章	/ 429





第一篇

总 论

概 论

第一节 遗传性心律失常的概念和发展历史

遗传性心律失常作为一种遗传性疾病或者说家族性疾病虽然很早就被临床医生所注意到,也不断有一些临床病例报道,但作为一类疾病真正被人们所认识还得归功于现代分子遗传学、分子生物学、生物物理学等技术在医学领域的应用。谈到遗传性心律失常研究的开始应该说是以长 QT 综合征(LQTS)研究为起点,随后逐渐又认识了像 Brugada 综合征、儿茶酚胺敏感室速、短 QT 综合征等一大类疾病,现在我们知道它们多是由于编码心肌离子通道的蛋白功能异常所导致,所以也被称为离子通道病或者原发性心电疾病。还有一类不仅有离子通道的异常,还有心肌结构的变化,即心律失常性心肌病,包括肥厚型心肌病、扩张型心肌病、限制性心肌病、致心律失常性右室心肌病等。近几年也有主张把离子通道病也归到广义的心肌病范围的观点。

一、遗传性心律失常研究的开始——以 LQTS 研究为起点

对 LQTS 的研究是遗传性心律失常研究领域最成功的一个范例,所以遗传性心律失常研究的历史,最早要追溯到 1957 年 Jervell A. 和他的同事 Lange-Nielsen F. 首次报道的 LQTS 病例,即日后被命名为 Jervell-Lange-Nielsen (JLN) 综合征的伴耳聋 QT 间期延长综合征。随后,1963~1964 年, Romano 和 Ward 等人又分别报道了听力正常的 LQTS,后人称之为 Romano-Ward 综合征(RWS)。1974 年 G.Vincent 和 1975 年 P.Schwartz 也分别报道了这方面的病例,提出这两种疾病其实只是一种疾病的两个变化类型,并首次使用 long QT syndrome (LQTS) 这个统一的名词。

值得一提的是来自美国犹他大学 Vincent 博士所领导的研究组,他们利用盐湖城当地摩门教重视家庭亲情的优势获得了许多家系几代人的完整资料,近 40 年来研究跟踪随访 LQTS 家系的研究规模最大、资料也最完整。同时在世界其他地方也活跃着一些研究 LQTS 知名学者,像意大利 Pavia 大学 Fondazione Policlinico S. Matteo IRCCS 的 P.J.Schwartz, Rochester 大学医学中心的 AJ Moss 等,在研究 LQTS 方面都很有建树,国际 LQTS 注册就是在这三个人的大力倡议下建立起来的。注册组最初的研究主要是观察随访 LQTS 这个疾病的临床病程及发病特点,也积累了一些治疗经验。1993 年, Schwartz PJ, Moss AJ, Vincent GM 等代表国际 LQTS 协作组提出了诊断标准(Circulation, 1993, 88: 782-784),为在国际范围内统一诊断标准奠定了基础。





随着病例的不断积累和各种生物技术尤其是遗传学、基因组学研究技术的不断改进和提高,研究者开始了对 LQTS 的遗传学特征研究。1991 年, Vincent 研究组的 M. Keating 等人首先发现了 LQTS 相关的基因连锁位点。1996 年, 又是 Vincent 研究组的学者 Wang Qing 等发现了 1 型 LQTS 的致病基因 KCNQ1, 为 LQTS 分子生物学遗传机制研究及其与临床的关系奠定了基础。几年后他的研究组又发现了 3 型 LQTS 的致病基因 SCN5A。到目前为止, 已发现的 LQTS 致病基因已有 12 个, 突变点达 700 多个。

在遗传学研究发展的同时, 在 LQTS 电生理学发病机制方面也取得了很大进展。1991 年, Sicouri 和 Antzelevitch 在定量评估不同特性的心内膜细胞和心外膜细胞以及确定整个心室壁心肌的不同层次时, 首次在研究中发现了犬心室外膜下层有一组不同于心内膜细胞和心外膜细胞的细胞亚群。由于其位于心室壁中部, 故命名为 M 细胞。其后, Drouin 等于 1993 年在人心脏标本上也发现了具有相同电生理特性的 M 细胞, 从而提出了心室壁细胞异质性 (heterogeneity) 的概念。M 细胞的主要电生理学特性表现为明显延长的动作电位时程 APD。其离子流基础是缓慢激活延迟整流钾电流 I_{Ks} 小, 而晚钠电流 (late- I_{Na}) 大。M 细胞的 APD 具有慢频率依赖性和对药物的特殊反应性, 在缓慢心率下许多药物作用于 M 细胞而容易发生除极、触发活动, 折返型室速 / 室颤。M 细胞动作电位 1 相期呈峰 - 切迹 - 圆顶形态, 其离子流基础是 M 细胞复极早期较大的 I_{to} 电流, 这是 T 波形成和 ST 段抬高的基础。

随着基因组学数据的积累, 人们开始关注基因型和表型之间的关系。2000 年, Vincent 研究组的华裔学者张莉经过十多年认真对比分析了大量常规 12 导联心电图和分子生物学遗传学资料, 研究出利用 12 导联心电图进行 LQTS 基因分型预测的方法, 可靠性在 64% 以上, 成为研究临床与分子生物学关系的典范。

二、从对 LQTS 的研究引出离子通道病的概念

随着对 LQTS 研究的深入, 人们发现同一个基因的不同突变可引起不同的疾病表型。1999 年, 基于 SCN5A 上的突变可引起如 LQT3、Brugada 综合征 (BrS)、房室传导阻滞和单纯室速 / 室颤等不同表型的结果, Balser JR. 提出了钠通道病或“SCN5A 疾病”的概念。这个概念强调了几种疾病表型间的相似性 (男性患者占优势, 高度致命性, 心脏事件常发生于睡眠时和对 β -阻滞剂的抵抗等)。

那么, 为什么同一个基因不同位点的突变会引起几种不同的疾病呢? BrS 和 LQT3 是否为同一种疾病的两个不同侧面呢? 现已发现, 心脏钠通道基因 SCN5A 变异与这些疾病有关: 即 LQT3、BrS、进行性心脏传导障碍 (PCCD)、病态窦房结综合征 (SSS)、心房静止。一般认为, BrS、LQT3 这两种疾病是由于相反的分子效应所导致, 即 BrS 的基因突变引起钠电流降低, 而 LQT3 基因突变与该通道的功能放大有关; 但后来又发现了二者的重叠表型, 即在同一患者的 ECG 上显示出既有 QT 间期延长又有 V1~V3 ST 段的抬高。后来的研究证实有效钠电流的频率依赖性效应可模拟 SCN5A-1795insD 突变携带者与运动有关的 ST 段改变, 提示通道的慢失活增加是运动期间 ECG 上 ST 段改变的分子机制。

现已发现一个基因上的不同突变可引起不同疾病的通道病已经不止是 SCN5A, 还有

