

## 心脏离子通道病基础研究给临床应用带来的获益\*

周琼琼<sup>1</sup> 洪葵<sup>1,2</sup>

**[摘要]** 心脏离子通道疾病的分子研究已取得瞩目成效,已证实绝大多数离子通道疾病与基因变异相关。基因检测结果结合临床表型决定临床用药,给这类患者带来了生存的希望。本文就最近的相关基础和临床研究进展,对常见而重要的离子通道病的机制与临床治疗间的相关性进行介绍。

**[关键词]** 心脏离子通道疾病;基础研究;临床应用

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2014.07.004

**[中图分类号]** R542.2 **[文献标志码]** A

## Channelopathies: benefits from basic research to clinical management

ZHOU Qiongqiong<sup>1</sup> HONG Kui<sup>1,2</sup>

(<sup>1</sup>Cardiovascular Department, the Second Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang, 330006, China; <sup>2</sup>Medical Genetic and Gene Therapy Research Institution in Jiangxi Province)

Corresponding author: HONG Kui, E-mail: hongkui88@163.com

**Summary** It has been suggested that great advances have been made in molecular study of channelopathies and the majority of the disease have been associated with gene mutations. Combining genetic testing results with clinical phenotype to guide the regimen improve the efficiency of treatment. This review summarizes the progression in both basic and clinical research of channelopathies and introduces the relation between the pathogenesis and clinical management in several common channelopathies.

**Key words** channelopathies; basic research; clinical application

心脏离子通道病往往以猝死或心脏骤停为首发临床表现。过去的20年,心脏离子通道病的基础临床转化研究取得了重大进展,尤其是基因检测在危险分层中的作用,已极大改变了临床医生对这类疾病诊断和治疗的困惑。但是,基因检测判别突变是否为患者疾病的病因依旧是一个极大挑战。作为临床医生,需要掌握大量的遗传信息,以便最好地服务于患者。最近,美国华盛顿大学和芝加哥大学的两位专家就离子通道病的最新进展进行了概述<sup>[1]</sup>,本文就最近的相关研究进展,对几种重要离子通道病的机制及其与临床治疗间的相关性进行介绍。

## 1 离子通道病相关遗传学概况

正常人存在基因变异,单个核苷酸基因变异更常见。已知多数正常人存在心脏离子通道病的基因变异,当有临床表型的患者存在基因变异时,所面临的挑战是确定这个变异是疾病的病因(即信号),还是正常人的基因变异(即干扰)。信号/干扰比高,说明由这个变异引起疾病的可能性高。临床医生的职责是运用患者的临床表型及家系的先证者,结合基因变异在结构中的位置,来确定患者所具有的基因变异是干扰还是疾病信号。

专家认为,疾病诊断的重要线索之一是基因变

异中称为突变(在正常人群中未发现的基因变异)的确定。在欧美国家,基因检测越来越普遍。对疑似有临床表型的患者进行基因测试,如果存在基因突变,并不代表携带者患病。有时让人费解的是患者有明确的临床表型和突变,但突变和此疾病并不相关。所以,基因检测结果的解释具有很大的挑战性,必须分析突变是在通道的跨膜区、N-末端还是C-末端,因为不同位点产生的生物效应不同,与疾病的相关性也存在差异。

## 2 基因检测指导几种常见离子通道病的临床治疗

## 2.1 长QT综合征

长QT综合征(LQTS)易引起恶性室性心律失常。至今为止,已证实13个基因与LQTS相关,75%有明显临床表型患者的基因突变为KCNQ1(LQT1),KCNH2(LQT2)和SCN5A(LQT3)<sup>[2]</sup>。高达80%的LQTS患者行基因筛查可发现基因突变。

高危患者的基因识别可用于表型的早期评估和早期治疗,从而降低死亡率<sup>[3]</sup>。大型临床研究表明, $\beta$ -受体阻滞剂治疗可降低42%~78%的心源性猝死,其中对LQT1最有效<sup>[4]</sup>,对LQT3效果相对较差。但是,不容忽视的是服用 $\beta$ -受体阻滞剂的患者仍存在猝死的风险。3种 $\beta$ -受体阻滞剂(普萘洛尔、美托洛尔和纳多洛尔)治疗LQT1~2疗效观察显示,美托洛尔治疗组死亡率较高,原因是美托洛尔为心脏 $\beta_1$ 受体阻滞剂,普萘洛尔和纳多洛尔为非选择性心脏 $\beta$ -受体阻滞剂,而且普萘洛尔对晚钠电流阻滞作用比峰值钠电流的作

\* 基金项目:国家自然科学基金资助(No:81160023)

<sup>1</sup> 南昌大学第二附属医院心内科(南昌,330006)

<sup>2</sup> 江西省医学遗传和基因治疗研究所

通信作者:洪葵, E-mail: hongkui88@163.com

用更明显<sup>[5-6]</sup>。钠通道阻滞剂美西律常用于治疗携带SCN5A突变的LQT3患者。联合美西律与非选择性心脏 $\beta$ -受体阻滞剂如普萘洛尔,是治疗LQT3最有效的药物治疗。

基础研究已证实,触发活动可引起尖端扭转室性心动过速(TdP)<sup>[7]</sup>;长间歇引起动作电位复极不均一而导致QT间期延长。心脏起搏器的植入能避免长时间的停搏。LQT2和LQT3常呈长间歇依赖型室速,起搏治疗可能获益。规模最大的系列研究显示,心脏起搏器植入并用 $\beta$ -受体阻滞剂治疗获益更大,但是,这组患者猝死率仍有24%,建议备份具有除颤功能的起搏器。虽然新近颁布的指南指出,永久起搏适用于伴或不伴QT间期延长的、长间歇依赖的室性心动过速,但大多数临床医生常选择植入埋藏式除颤器(ICD)<sup>[8]</sup>。因此,LQTs患者需要器械植入时,往往植入起搏兼除颤的器械。

左心脏交感神经去除术可以降低左心脏交感神经网络的肾上腺素刺激,使心脏去甲肾上腺素的释放减少,心室颤动阈值的增加,抑制室性心律失常发生。

## 2.2 短QT综合征

短QT综合征(SQTS)是一种罕见的心电疾病,往往表现为QT间期缩短( $<360$  ms),并伴反复晕厥、心源性猝死或心房颤动<sup>[9]</sup>。已发现KCNH2、KCNQ1、KCNJ2、CACNA1C、CACNB2和SCN5A基因突变与该疾病有关。这些基因变异引起的生理机制缺陷,导致快速复极异常。

到目前为止,使QT间期正常的药物治疗方案一直局限于延长QT间期的药物,如奎尼丁,但这类药具有显著的胃肠道不良反应。索他洛尔、胺碘酮和普罗帕酮曾经在临床上使用,但没有足够的文献提供其相关疗效作用。在高风险患者中安置ICD,是目前的标准治疗方案,但了解更多关于SQTS的相关遗传学和机制,也许对了解这种罕见疾病及其治疗方案更有效。

## 2.3 儿茶酚胺敏感型多形性室性心动过速

儿茶酚胺敏感型多形性室性心动过速(CPVT)患者的心肌肌质网易受肾上腺素刺激,尤其是疲劳或情绪紧张易引发双向型室性心动过速。到目前为止,已知心脏钙释放通道兰尼定受体2(RyR2)和肌质网蛋白中肌集钙蛋白(CASQ2)异常可引起CPVT。RyR2突变常呈常染色体显性遗传,突变改变了通道钙激活的阈值<sup>[10]</sup>。CASQ2突变导致罕见的常染色体隐性遗传,其突变的功能尚未被完全阐明,但它在减少钙超载中起到重要作用<sup>[11]</sup>。

传统治疗CPVT一直依赖于高剂量的非选择性 $\beta$ -受体阻滞剂。最新研究发现,钠通道阻滞剂氟卡尼可抑制RyR2并减少肌质网自发性钙释放<sup>[12]</sup>。氟卡尼并不作用于 $\text{Na}^+$ 通道,而是直接作用于CPVT的分子缺陷部位,从而达到治疗效应,这项

治疗打破了传统的CPVT治疗模式。在CASQ2突变模型和小部分临床试验中,氟卡尼也具有抗心律失常作用,因此对RyR2和CASQ2或两者兼而有之的效果仍然不完全清楚。

高剂量的 $\beta$ -受体阻滞剂加氟卡尼或维拉帕米,或两者联合应用可以治疗某些CPVT患者。尽管药物治疗能有效控制CPVT患者心脏事件发生率,但对药物控制不好的患者,仍需要考虑使用非药物治疗法,如左心交感神经切除术,或植入ICD,或两种疗法合用<sup>[13]</sup>。

## 2.4 Brugada综合征

临床确诊Brugada综合征(Brs)主要依靠心电图特征,包括右胸前导联特征性ST段抬高,伴恶性室性心律失常、晕厥或有猝死倾向。心脏骤停、反复晕厥和室性心律失常是最主要的风险分层因素。Brs的第一、二次共识会议确认了3型心电图特征(I型、II型和III型),但最近的BrS心电图诊断标准专家共识将Brs心电图分为2型,即1型(原有的I型)和2型(原有的II型和III型)<sup>[14-15]</sup>。

SCN5A突变是Brs的主要遗传致病基因,钠通道 $\beta$ -亚基突变(SCN1B和SCN3B)、钾通道KCNE3突变、L-型钙通道的 $\alpha$ 和 $\beta$ 亚基(CACNA1C和CACNB2B)突变也与Brs有关,GPD1L突变产生的异常转运蛋白,也可抑制细胞膜上钠离子通道的正常表达。

奎尼丁是治疗Brs相对有效的药物。由于发热是临床事件的促发因素,因此,及时退热是一个重要的辅助治疗手段。电生理研究对危险分层和导管消融治疗室性异位灶的作用有一定的争议,有些临床研究认为无需用电生理检测对无症状Brs行危险分层。

基于基础研究发现,右室外膜Ito电流比左室外膜高引起的2相折返使Brs发生恶性心律失常。最近临床报导对Brs患者心外膜进行射频消融治疗,但是疗效存在争议,主要原因在于Brs患者频繁室性期前收缩(室早)少见,心内电生理射频消融治疗时很难辨认消融的精确部位<sup>[16]</sup>。ICD治疗是Brs患者主要的治疗方案,尤其是曾有心脏骤停、室性心动速或晕厥史的患者。如果仅有Brs样心电图改变而无任何症状,不是ICD植入和一级预防的指征。

## 2.5 致心律失常性右室心肌病

致心律失常性右室心肌病(ARVD)由于晕厥、室性心律失常和心源性猝死是其主要的临床表现,并且发现离子通道相关基因SCN5A和RyR2也与其致病相关,因而将其归类于离子通道病。本病最初可能表现为心律失常,终而逐渐发展到日益突出的形态学变化。

已确定桥粒蛋白为ARVD的主要致病原因

(编码血小板亲和蛋白 2 的 PKP2, 编码桥粒的 DSP, 编码桥粒芯糖蛋白的 2DSG2)。其中 PKP2 是致 ARVD 的最常见病因。

环境因素在 ARVD 发展中起重要作用, 运动可加剧疾病的进展, 控制环境因素有减缓疾病进展的作用。目前, ICD 植入是治疗的主要手段, 尤其对于那些高风险作业的患者。确定哪些患者需要植入 ICD 及植入的最佳时机, 仍然是一项艰难的临床决策, 特别是对年轻无症状的患者。因为随着这种疾病逐渐进展导致的心肌损失, 给 ICD 识别心室 R 波带来困难<sup>[1]</sup>。若患者伴顽固性心律失常或心力衰竭, 则需要心脏移植治疗。

## 2.6 其他离子通道疾病

近期研究还发现, 扩张型心肌病与 SCN5A 基因突变相关, SCN5A 基因及其  $\beta$  亚基因, 和钙激活性阳离子通道(由 TRPM4 编码)突变与多数心脏病结构正常的房室传导阻滞(AVB)相关。NKX2 5 和 GATA 4 基因是先天性心脏病房间隔缺损并 AVB 的致病基因。遗憾的是, 目前未揭示这些基因机制研究进展给传导阻滞临床治疗带来的获益。

## 3 结论

心脏离子通道病是一类基因型和表型多样化的疾病, 可由单基因单个突变或多个突变引起。临床医生应该了解这些遗传性疾病的临床和基因检测信息, 以新的见解理解临床医学。最近出台的指南可以帮助指导医生管理遗传性心脏疾病患者, 了解基因检测的优点和局限性, 了解疾病的信号干扰比的意义, 了解基因型/表型的相关性, 这对遗传性心血管疾病临床实践是一个新的挑战。离子通道疾病的遗传基础研究很可能继续向临床医学转化, 提高临床医生的诊治能力和对患者家庭成员进行早期预警和早期治疗。

## 参考文献

- [1] WWBSTER G, BERUL C I. An update on channelopathies[J]. *Circulation*, 2013, 127: 126-140.
- [2] TESTER D J, WILL M L, HAGLUND C M, et al. Effect of clinical phenotype on yield of long QT syndrome genetic testing[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 47: 764-768.
- [3] CROTTI L, MONTI M C, INSOLIA R, et al. NOS1AP is a genetic modifier of the long-QT syndrome[J]. *Circulation*, 2009, 120: 1657-1663.
- [4] GEMMA L W, WARD G M, DETTMER M M, et al.  $\beta$ -Blockers protect against dispersion of repolarization during exercise in congenital long-QT syndrome type 1[J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2011, 22: 1141-1146.
- [5] CHOCKALINGAM P, CROTTI L, GIRARDENGO G, et al. Not all beta-blockers are equal in the management of long QT syndrome type 1 and 2: Higher recurrence of events under metoprolol[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 60: 2092-2099.
- [6] BANKSTON J R, KASS R S. Molecular determinants of

- local anesthetic action of beta-blocking drugs: Implications for therapeutic management of long QT syndrome variants 3[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2010, 48: 246-253.
- [7] VOS M A, VERDUYN S C, GORGELS A P, et al. Reproducible induction of early after depolarizations and torsade de pointes arrhythmias by dsotalol and pacing in dogs with chronic atrioventricular block[J]. *Circulation*, 1995, 91: 864-872.
- [8] EPSTEIN A E, DIMARCO J P, ELLENBOGEN K A, et al. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices)[J]. *Circulation*, 2008, 117: e350-e408.
- [9] VISKIN S. The QT interval: too long, too short or just right[J]. *Heart Rhythm*, 2009, 6: 711-715.
- [10] PRIORI S G. The fifteen years of discoveries that shaped molecular electrophysiology: time for appraisal[J]. *Circ Res*, 2010, 107: 451-456.
- [11] LAHAT H, ELDAR M, LEVY-NISSENBAUM E, et al. Autosomal recessive catecholamine-or exercise-induced polymorphic ventricular tachycardia: clinical features and assignment of the disease gene to chromosome 1p13-21[J]. *Circulation*, 2001, 103: 2822-2827.
- [12] VAN DER WERF C, KANNANKERIL P J, SACHER F, et al. Flecainide therapy reduces exercise-induced ventricular arrhythmias in patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 57: 2244-2254.
- [13] WILDE A A, BHUIYAN Z A, CROTTI L, et al. Left cardiac sympathetic denervation for catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia[J]. *N Engl J Med*, 2008, 358: 2024-2029.
- [14] ANTZELEVITCH C, BRUGADA P, BORGGREFE M et al. Brugada syndrome; report of the second consensus conference; endorsed by the Heart Rhythm Society and the European Heart Rhythm Association [J]. *Circulation*, 2005, 111: 659-670.
- [15] BAYES DE L A, BRUGADA J, BARANCHUK A, et al. Current electrocardiographic criteria for diagnosis of Brugada pattern: a consensus report[J]. *J Electrocardiol*, 2012, 45: 433-432.
- [16] MARON B J, ZIPES D P. Recommendations for competitive athletes with cardiovascular abnormalities-General Considerations[J]. *J Am Coll Cardio*, 2005, 45, 1318-1321.
- [17] ACKERMAN M J, PRIORI S G, WILLEMS S, et al. Heart Rhythm Society (HRS); European Heart Rhythm Association (EHRA). 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]. *Europace*, 2011, 13: 1077-1109.

(收稿日期: 2013-04-22)