短 QT 综合征新进展*

胡金柱[1] 巨珍珍[2] 洪葵[1]

[提要] 短 QT 综合征(Short QT Syndrome,SQTS),是一种发生于非器质性心脏病的恶性心律失常,表现为多形性室性心动过速及心室颤动,引起反复晕厥、心脏骤停及猝死,心电图以短 QT 间期为显著特征。虽然 SQTS 发病率较低,但临床致死性极高,值得关注和重视。

[关键词] 心律失常;短 QT 综合征;发病机制

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2018.12.004

[中图分类号] 541.7 [文献标志码] A

Progress of short QT syndrome

HU Jinzhu[1] *JU Zhenzhen*[2] *HONG Kui*[1]

([1]Department of Cardiology, the Second Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang, 330006, China; [2]Postanesthesia Care Unit, the Second Affiliated Hospital of Nanchang University)

Corresponding author: HU Jinzhu, E-mail: hujinzhu1983@sina.com

Summary Short QT Syndrome(SQTS), characterized by short QT interval, is a malignant arrhythmia (polymorphic ventricular tachycardia and ventricular fibrillation), occurring in non-structural cardiac disease, causing recurrent syncope, sudden cardiac arrest and sudden death. Although the incidence of SQTS is low, the clinical mortality is very high. SQTS is worthy of more attention.

Key words arrhythmia; short QT syndrome; pathogenesis

短 QT 综合征(Short QT Syndrome,SQTS)是以心电图 QT 间期缩短为特征,高发恶性心律失常[室性心动过速(室速)/心室颤动(室颤)],具有晕厥、心源性猝死(Sudden Cardiac Death,SCD)病史或家族史,而心脏结构正常的遗传性心脏电紊乱疾病[1－2]。尽管 SQTS 发病率不高,但由于其高发 SCD 而颇受关注,并被美国心脏病协会(AHA)颁布的 SCD 防治指南收录[3]。

1 临床表现

SQTS 患者高发 SCD,可出现在各个年龄段,从新生儿到 84 岁不等。小规模临床分析发现 SQTS 患者心脏骤停发生率高达 34%[4],28%的患者为第 1 症状,其中有 2 例患儿出生后第 1 个月内发生心脏骤停,因此 SQTS 也是临床上新生儿猝死综合征的病因。由室颤导致的 SCD 占多数,室颤或多形性室速多由室性期前收缩伴短 QT 间期导致(报道从 180～300 ms)[5]。31%的 SQTS 患者有心房颤动(房颤),第 1 症状出现占 17%。新生儿房颤合并心率慢,以及儿童房颤患者,应高度怀疑 SQTS[6]。部分 SQTS 患者 Holter 或运动试验心电图表现为频发室性期前收缩[4]。由于全球报道 SQTS 病例数有限,目前无法确定其人群发病率、平均发病年龄及男女性别差异。

2 发病机制

2.1 遗传发病机制

SQTS 是一种单基因遗传性疾病,通常呈常染色体显性遗传。与长 QT 综合征、Brugada 综合征等离子通道病一样,SQTS 也存在遗传异质性。随着基础研究的进展以及 SQTS 临床数据的丰富,已先后发现 8 个致病基因,分别为 KCNH2、KCNQ1、KCNJ2、CACNA1C、CACNB2b、CACNA2D1、SCN5A 及 SLC4A3 基因(表 1)[7－25]。前 3 个基因编码心肌细胞膜上钾离子通道(IKr、IKs、IK1),通过“功能获得(gain-of-function)”机制发挥作用。CACNA1C、CACNB2b、CACNA2D1 基因编码心肌细胞膜上钙离子通道(α1、β、α2δ-1 亚单位),通过“功能丧失(loss-of-function)”机制发挥作用。Hong 等[24]发现 SQTS 的第 7 个致病基因 SCN5A,该基因负责编码心肌细胞膜上钠离子通道 α 亚单位(Nav1.5),通过“loss-of-function”机制发挥作用。最近 Nature Communications 杂志报道[25]SQTS 新致病基因——溶质载体家族 4 成员 3(SLC4A3)基因,编码 Cl/$HCO3^-$ 交换体(AE3)。Cl/$HCO3^-$ 交换体缺陷导致 QT 缩短的机制可能与 $HCO3^-$ 外流减少(即 pH 升高)和 Cl^- 内流减少的联合作用有关,两者均影响心肌细胞动作电位复极化过程。该研究阐明了 SQTS 新的发病机制,为心律失常疾病的治疗提供了新的理论基础和分子靶点。

* 基金项目:江西省教育厅青年科学基金项目(No:14189);江西省科技计划项目(No:20141BBG70033);江西省卫生厅科技计划项目(No:20141084)

[1]南昌大学第二附属医院心血管内科(南昌,330006)

[2]南昌大学第二附属医院麻醉苏醒室

通信作者:胡金柱,E-mail:hujinzhu1983@sina.com

表 1 SQTS 遗传学致病基因及突变位点

Table 1 The genetic pathogenic genes and mutation sites of SQTS

分型	报道文献	致病基因及染色体位置	编码通道/蛋白	核苷酸改变	氨基酸改变	报道的家族数
SQT1	Brugada R,et al[7]	KCNH2	KV11.1	c1764a/c1764g	N588K	6
	Sun Y,et al[8]	7q36.1		c1853t	T618I	2
	Redpath CJ,et al[9]				E50D	1
	Harrell DT,et al[10]			c1679>c	I560T	1
	Itoh H,et al[11]				R1135H	1
SQT2	Bellocq C,et al[12]	KCNQ1	KV7.1	g919c	V307L	1
	Hong K,et al[13]	11p15.5			V141M	9
	Rhoades TE,et al[14]				I274V	1
	Moreno C,et al[15]			t127910a	F279I	1
	Mazzanti A,et al[16]				R259H	1
	Rothenberg I,et al[17]			c859G>A	A287T	1
SQT3	Priori SG,et al[18]	KCNJ2	Kir2.1	g514a	D172N	2
	Hattori T,et al[19]	17q24.3			M301K	1
	Deo M,et al[20]			a896t	E299V	2
	Ambrosini E,et al[21]				K346T	1
	Binda A,et al[41]			c.173 T>C	F58S	1
SQT4	Mazzanti A,et al[16]	CACNA1C	CaV1.2		R1977Q	1
	Antzelevitch C,et al[22]	12p13.3		c116t	A39V	1
	Antzelevitch C,et al[22]			a1468g	G490R	1
SQT5	Antzelevitch C,et al[22]	CACNB2b 10p12.33	CaVβ2b	c1442t	S481L	2
SQT6	Templin C,et al[23]	CACNA2D1 7q21.11	CaVα2δ1	c2264g	S755T	1
SQT7	Hong K,et al[24]	SCN5A 3p21	Nav1.5	g2066a	R689H	1
SQT8	Thorsen K,et al[25]	SLC4A3 2q35	AE3	c1109G>A	R370H	2

2.2 电生理发病机制

跨壁复极离散度增加和早期后除极是 SQTS 主要电生理发病机制。Extmmiana 等[26]发现在各层心肌细胞间,存在离子通道不均一性分布,造成动作电位时限缩短的显著不均一性,从而导致心肌跨壁复极离散度(transmural dispersion of repolarization,TDR)的增加,成为折返性心律失常发生基础。计算机模型证明 SQT2 钾通道 IKs 功能获得,使得 AP 和 ERP 跨壁异质性增加,单向传导阻滞易损期延长,从而导致折返性心律失常[27]。Itoh 等[28]研究发现 SQTS 致心律失常另一机制早期后除极。Hassel 等[29]率先建立了与人类 HERG 钾通道类似的斑马鱼 reggae 突变模型,为研究人类 SQTS 的发病机制、治疗方法起了开创性作用。近年来,多物理尺度建模仿真心电动力学研究已经取得了显著进展,面向 SQTS 的电生理建模与仿真研究应运而生。

3 短 QT 间期与临床诊断

3.1 SQTS 体表心电图表现

短 QT 间期是 SQTS 患者心电图最典型的特征。QT 间期缩短可以表现为 3 种类型:①T 波和 ST 段同时缩短;②ST 段缩短或缺失,T 波正常,T 波直接起于 S 波;③T 波缩短,ST 段正常。第 1 种类型在临床上最为常见(图 1)。除了 QT 间期缩短外,SQTS 患者还存在其他 ECG 异常,如 PQ 段压低(PQD)(图 2)、QRS 时限缩短、QRS 波切迹、J 点抬高、ST 段短缩、JTp(J 点到 T 波顶点的时限)缩短、TpTe 延长[18]、TpTe/QT 比值增大、QT 离散度增加等表现。31%的 SQTS 患者有房颤,第 1 症状占 17%。新生儿房颤合并心率慢,以及儿童房颤患者,应高度怀疑 SQTS[6]。部分 SQTS 患者 Holter 或运动试验 ECG 表现为频发室性期前收缩。Brugada 样心电图改变存在于 SQT4、SQT5 和 SQT7[22,24](图 3)。SQT7 还表现为下壁导联早期复极化改变[24]。

SQTS 患者 QT 间期随 R-R 间期变化的顺应性明显降低[30],这一特点也有助于诊断 SQTS。同时也提示用 QTc(QTc = QT/√(R − R))反映 SQTS 患者的 QT 间期,存在一定的缺陷,例如心率慢时 QTc 值则会过度缩短,诊断的假阳性率增加,心率快时,QTc 值则会过度延长,诊断的假阴性率增加。SQTS 患者 QT 间期可出现“慢频率依赖性的 QT 缩短”,即心率慢时 QT 间期显著缩短,心率快时 QT 间期恢复[3]。

3.2 QT 间期短至多少能诊断 SQTS

Rautaharju[31]调查了 14379 例健康个体的 QT

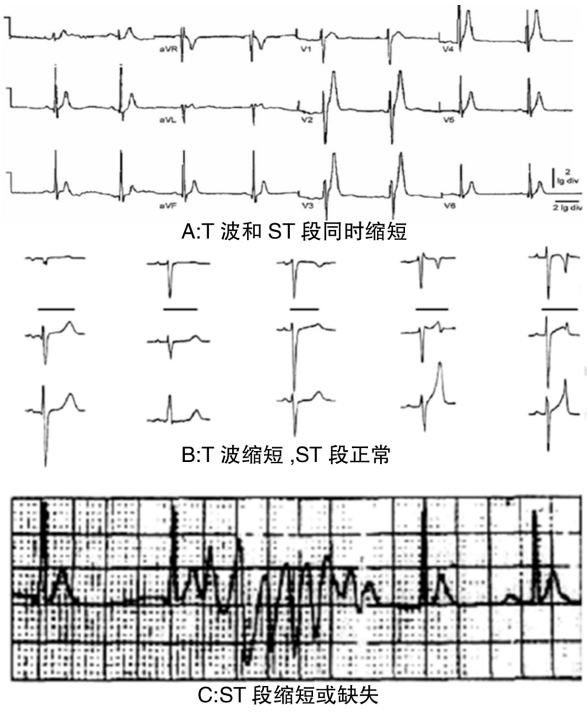


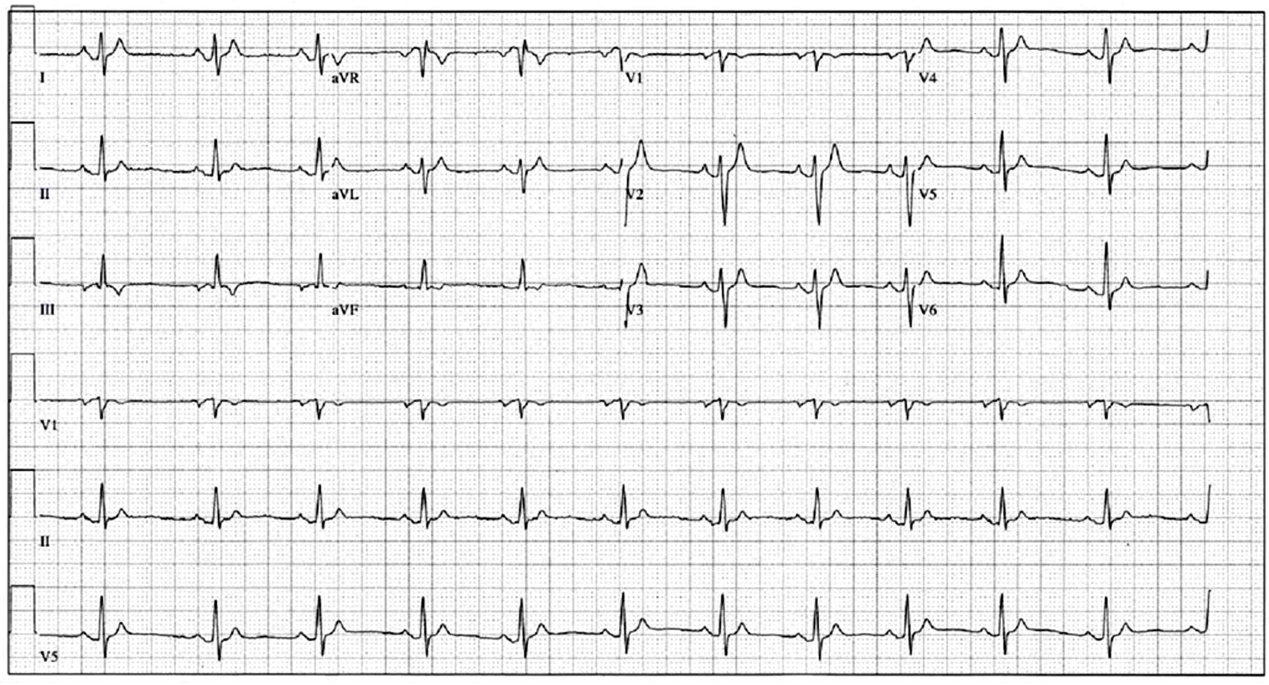
图 1　SQTS 患者心电图表现

Figure 1　EKG in SQTS

间期，提出 QT 间期预测值[QTp，QTp＝656(1＋HR/100)]的概念。Gussak 等[32]提出 QT 间期小于 QTp 的 88%作为短 QT 间期，与 SCD 发生相关。另有学者则认为 QT 间期小于 QTp 的 80%作为短 QT 间期。最初报道的 QTc 值＜300 ms，随后有 310、320、350、360 和 370 ms 的报道。但根据 106 432 例流行病学调查资料，QTc＜320 ms 无一例报道，从而说明正常人群中 QTc＜320 ms 者罕见，间接说明 QTc＜320 ms 者可能高发 SCD 而死亡[33]。究竟 QT 短至多少为 SQTS 的诊断值？2011 年，Gallob 等总结了 61 例 SQTS 患者的心电图、家族史、临床表现和基因学等特点，提出 Gallob 积分诊断[34]，共分 5 项进行积分：QTc、JTp、临床病史、家族史及基因型。其中 QTc＜370 ms 是诊断 SQTS 必备条件。积分≥4 分，为高度可能；积分 3 分，为中度可能；积分≤2 分为低度可能。在诊断 SQTS 之前，必须排除导致 QT 缩短的继发性因素，如潜在器质性心脏病、代谢紊乱、发热、心肌缺血[35]、甲状腺功能亢进、自主神经张力失衡、早期复极综合征、药物(ATP 敏感钾通道开放剂)。2013 年，《HRS/EHRA/APHRS 遗传性心律失常综合征诊治专家共识》建议：QTc＜330 ms 或在 330～360 ms，但伴有临床症状、家族史或致病基因的异常，除外其他继发原因导致的 QT 间期缩短者，可诊断为 SQTS[36]。

4　危险分层与治疗

由于 SQTS 患者的数量较少，并且迄今为止相关的随访研究最长仅为 5 年，因此临床上难以评估 SQTS 患者猝死风险。Mazzanti 等研究发现 SQTS 患者，首次心脏骤停事件在 40 岁前发生的累积概率达 41%，最高风险发生在出生后第 1 年和 20～40 岁之间[16]。此外，电生理检查不能预测 SQTS



携带 KCNH2 基因突变，QT 间期 280 ms(心率 68 次/min)可见 I、aVL、V_2～V_6 导联 PQ 段压低(PQD≥0.05 mV)。

图 2　16 岁女性 SQTS 患者

Figure 2　EKG in SQTS

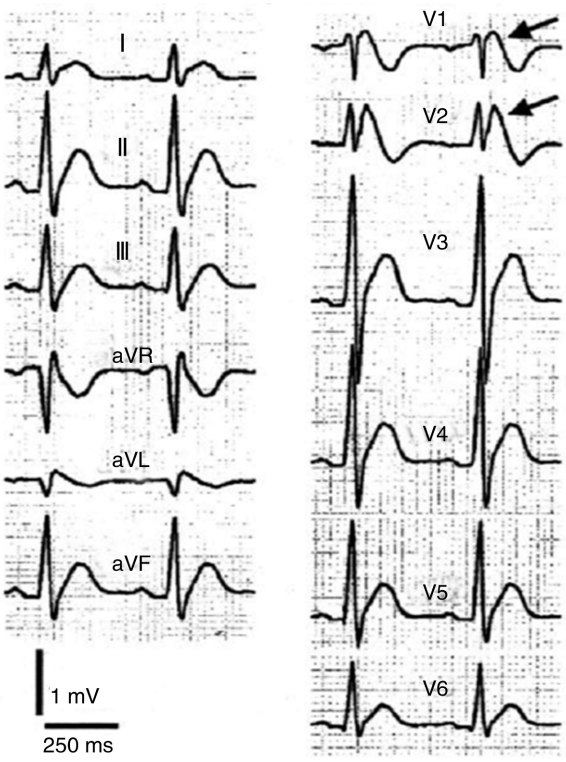


图 3 SQTS 合并 Brugada 样心电图

Figure 3 EKG in SQTS

心脏骤停事件。SQTS 患者 SCD 风险与 QT/QTc 缩短程度之间的关联尚未得到证实[34,37-42]。

目前，心脏骤停史是 SQTS 患者发生 SCD 的唯一预测因子。对于无症状的 SQTS 患者，埋藏式心脏自动复律除颤器(ICD)植入一级预防的潜在获益尚存疑虑，缺乏临床证据支持[43]，但其作为二级预防的价值毋容置疑。

抗心律失常药物也是 SQTS 重要的治疗手段，特别是针对儿童或者无经济条件的成人患者。奎尼丁是目前唯一临床证实有效治疗 SQTS 的药物[40]。基础实验表明奎尼丁能够与抑制 IKr、IKs、IK1、Ito、IKATP 等通道减慢心室复极速度，延长心室复极时间、有效不应期及 QT 间期，抑制 TDR 的不均一性[38,41]。临床研究已证实，奎尼丁可延长 SQTS 患者的 QT 间期和预防 SCD[4,38]。晚近，Mazzanti 等[44]研究再次证实氢化奎尼丁能够预防 SQTS 恶性心律失常。近年来，有报道一些抗心律失常药物替代奎尼丁治疗 SQTS，包括伊布利特、氟卡尼、索他洛尔、丙吡胺、尼非卡兰、普罗帕酮、卡维地洛、美托洛尔和胺碘酮，然而由于 SQTS 发病率低，患者数量少，导致上述药物缺乏大样本验证，其总体疗效尚不明确。此外，抗疟疾药物氯喹能够对 KCNJ2 基因 D172N 突变的 SQT3 产生抗心律失常作用——延长动作电位时间、有效不应期、QT 间期以及降低 T 波振幅，有望成为治疗 SQTS 的潜在药物[45-47]。

参考文献

[1] Wilde AAM，Amin A. Channelopathies，genetic testing and risk stratification[J]. Int J Cardiol，2017，237：53-55.

[2] Garcia-Elias A，Benito B. Ion Channel Disorders and Sudden Cardiac Death[J]. Int J Mol Sci，2018，19(3)：E692.

[3] Zipes DP，Camm AJ，Borggrefe M，et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines 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 and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (writing committee to develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death)：developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society[J]. Circulation，2006，114(10)：e385-484.

[4] Giustetto C，Di Monte F，Wolpert C，et al. Short QT syndrome：clinical findings and diagnostic-therapeutic implications[J]. Eur Heart J，2006，27(20)：2440-2447.

[5] Schimpf R，Bauersfeld U，Gaita F，et al. Short QT syndrome：successful prevention of sudden cardiac death in an adolescent by implantable cardioverter-defibrillator treatment for primary prophylaxis [J]. Heart Rhythm，2005，2(4)：416-417.

[6] Pereira R，Campuzano O，Sarquella-Brugada G，et al. Short QT syndrome in pediatrics[J]. Clin Res Cardiol，2017，106(6)：393-400.

[7] Brugada R，Hong K，Dumaine R，et al. Sudden death associated with short-QT syndrome linked to mutations in HERG[J]. Circulation，2004，109(1)：30-35.

[8] Sun Y，Quan XQ，Fromme S，et al. A novel mutation in the KCNH2 gene associated with short QT syndrome[J]. J Mol Cell Cardiol，2011，50(3)：433-441.

[9] Redpath CJ，Green MS，Birnie DH，et al. Rapid genetic testing facilitating the diagnosis of short QT syndrome [J]. Can J Cardiol，2009，25(4)：e133-135.

[10] Harrell DT，Ashihara T，Ishikawa T，et al. Genotype-dependent differences in age of manifestation and arrhythmia complications in short QT syndrome[J]. Int J Cardiol，2015，190：393-402.

[11] Itoh H，Sakaguchi T，Ashihara T，et al. A novel KCNH2 mutation as a modifier for short QT interval[J]. Int J Cardiol，2009，137(1)：83-85.

[12] Bellocq C，van Ginneken AC，Bezzina CR，et al. Mutation in the KCNQ1 gene leading to the short QT-interval syndrome[J]. Circulation，2004，109(4)：2394-2397.

[13] Hong K，Piper DR，Diaz-Valdecantos A，et al. De novo KCNQ1 mutation responsible for atrial fibrillation and short QT syndrome in utero [J]. Cardiovasc Res，2005，68(4)：433- 440.

[14] Rhodes TE，Abraham RL，Welch RC，et al. Cardiac potassium channel dysfunction in sudden infant death syndrome[J]. J Mol Cell Cardiol，2008，44：571-581.

[15] Moreno C，Oliveras A，de la Cruz A. A new KCNQ1 mutation at the S5 segment that impairs its association with KCNE1 is responsible for short QT syndrome

[J]. Cardiovasc Res，2015，107(5)：613－623.
[16] Mazzanti A，Kanthan A，Monteforte N，et al. Novel insight into the natural history of short QT syndrome [J]. J Am Coll Cardiol，2014，63(10)：1300－1308.
[17] Rothenberg I，Piccini I，Wrobel E，et al. Structural interplay of KV7. 1 and KCNE1 is essential for normal repolarization and is compromised in short QT syndrome 2 (KV7. 1-A287T) [J]. Heart Rhythm Case Rep，2016，2(4)：521－529.
[18] Priori SG，Pandit SV，Rivolta I，et al. A novel form of short QT syndrome (SQT3) is caused by a mutation in the KCNJ2 gene[J]. Circ Res，2005，96(5)：800－807.
[19] Hattori T，Makiyama T，Akao M，et al. A novel gain-of-function KCNJ2 mutation associated with short-QT syndrome impairs inward rectification of Kir2. 1 currents[J]. Cardiovasc Res，2012，93(5)：666－73.
[20] Deo M，Ruan Y，Pandit SV，et al. KCNJ2 mutation in short QT syndrome 3 results in atrial fibrillation and ventricular proarrhythmia[J]. Proc Natl Acad Sci U S A，2013，110(10)：4291－4296.
[21] Ambrosini E，Sicca F，Brignone MS，et al. Genetically induced dysfunctions of Kir2. 1 channels：implications for short QT3 syndrome and autism-epilepsy phenotype[J]. Hum Mol Genet，2014，23(10)：4875－4886.
[22] Antzelevitch C，Pollevick GD，Cordeiro JM，et al. Loss-of-function mutations in the cardiac calcium channel underlie a new clinical entity characterized by ST-segment elevation，short QT intervals，and sudden cardiac death[J]. Circulation，2007，115(4)：442－449.
[23] Templin C，Ghadri JR，Rougler JS，et al. Identification of a novel loss-of-function calcium channel gene mutation in short QT syndrome (SQTS6) [J]. Eur Heart J，2011，32(10)：1077－1088.
[24] Hong K，Hu J，YU J，et al. Concomitant Brugada-like and short QT electrocardiogram linked to SCN5A mutation[J]. Eur J Hum Genet，2012，20(10)：1189－1192.
[25] Thorsen K，Dam VS，Kjaer-Sorensen K，et al. Loss-of-activity-mutation in the cardiac chloride-bicarbonate exchanger AE3 causes short QT syndrome[J]. Nat Commun，2017，8(10)：1696－1696.
[26] Extramiana F，Antzelevitch C. Amplified transmural dispersion of repolarization as the basis for arrhythmogenesis in a canine ventricular-wedge model of short-QT syndrome[J]. Circulation，2004，110(31)：3661－3666.
[27] Zhang H，Kharche S，Holden AV，et al. Repolarisation and vulnerability to re-entry in the human heart with short QT syndrome arising from KCNQ1 mutation--a simulation study[J]. Prog Biophys Mol Biol，2008，96(2)：112－131.
[28] Itoh H，Horie M，Ito M，et al. Arrhythmogenesis in the short-QT syndrome associated with combined HERG channel gating defects：a simulation study[J]. Circ J，2006，70(4)：502－508.
[29] Hassel D，Scholz EP，Trano N，et al. Deficient zebrafish ether-à-go-go-related gene channel gating causes short-QT syndrome in zebrafish reggae mutants [J]. Circulation，2008，117(7)：866－875.
[30] Giustetto C，Scrocco C，Schimpf R，et al. Usefulness of exercise test in the diagnosis of short QT syndrome [J]. Europace，2015，17(6)：628－634.
[31] Rautaharju PM，Zhou SH，Wong S，et al. Sex differences in the evolution of the electrocardiographic QT interval with age[J]. Can J Cardiol，1992，8(6)：690－695.
[32] Gussak I，Brugada P，Brugada J，et al. Idiopathic short QT interval：a new clinical syndrome[J]. Cardiology，2000，94(1)：99－102.
[33] Reinig MG，Engel TR. The shortage of short QT intervals[J]. Chest，2007，132(2)：246－249.
[34] Gollob MH，Redpath CJ，Roberts JD. The short QT syndrome：proposed diagnostic criteria[J]. J Am Coll Cardiol，2011，57(7)：802－812.
[35] 吴志伟，易柏林，钱宗杰，等. QT 间期缩短与变异型心绞痛室性心律失常[J]. 临床心血管病杂志，2017，33(1)：61－64.
[36] Priori SG，Wilde AA，Hori Mazzanti e 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 AEPC in June 2013[J]. Heart Rhythm，2013，10(15)：1932－1963.
[37] Villafa? e J，Atallah J，Gollob MH，et al. Long-term follow-up of a pediatric cohort with short QT syndrome[J]. J Am Coll Cardiol，2013，61(10)：1183－1191.
[38] Giustetto C Anttonen，Schimpf R，Mazzanti A，et al. Long-term follow-up of patients with short QT syndrome[J]. J Am Coll Cardiol，2011，58(5)：587－595.
[39] 何方田，尹小妹，李成. 短 Q-T 间期综合征 3 例[J]. 临床心血管病杂志，2007，23(2)：155－156.
[40] Bjerregaard P. The diagnosis and management of short QT syndrome[J]. Heart Rhythm，2018，15(10)：1261－1267.
[41] Brugada P. Short QT syndrome and hydroquinidine：rare diseases and unavailable drugs[J]. J Am Coll Cardiol，2017，70(30)：3016－3017.
[42] Binda A，Rivolta I，Villa C，et al. A Novel KCNJ2 Mutation Identified in an Autistic Proband Affects the Single Channel Properties of Kir2. 1[J]. Front Cell Neurosci，2018，12(1)：76－76.
[43] 郭继鸿. ICD 一级预防面临的挑战[J]. 临床心血管病杂志，2017，33(4)：291－299.
[44] Mazzanti A，Maragna R，Vacanti G，et al. Hydroquinidine prevents life-threatening arrhythmic events in patients with short QT syndrome[J]. J Am Coll Cardiol，2017，70(30)：3010－3015.
[45] 朱文根，王岑，洪葵. 心源性猝死的遗传变异研究进展[J]. 临床心血管病杂志，2016，32(10)：973－977.
[46] Tülümen E，Giustetto C，Wolpert C，et al. PQ segment depression in patients with short QT syndrome：a novel marker for diagnosing short QT syndrome? [J]. Heart Rhythm，2014，11(10)：1024－1030.
[47] Luo C，Wang K，Zhang H. Modelling the effects of chloroquine on KCNJ2-linked short QT syndrome[J]. Oncotarget，2017，8(10)：106511－106526.

（收稿日期：2018-08-15）