

# 遗传性房室传导阻滞的当前认识\*

李景东<sup>1</sup> 宣佰军<sup>1</sup>

**[提要]** 近年来,随着全基因组关联分析、分子研究和光学标测等技术的发展,关于遗传性房室传导阻滞的研究出现了一些新的进展。目前房室传导阻滞分类的遗传意义尚不清楚,房室传导阻滞可能是由损伤引起,也可能是基因变异或相关的心脏病如先天性心脏畸形、心肌病等所致。在临床上,遗传性房室传导阻滞的概念包括先天性房室传导阻滞、进行性心脏传导系统疾病和特发性房室传导阻滞等。本文将对遗传性房室传导阻滞的分子机制和关联的基因组研究新进展进行扼要介绍,并讨论临床上不同类型的遗传性房室传导阻滞的病因与机制。

**[关键词]** 遗传性房室传导阻滞;缝隙连接蛋白;全基因组关联分析;进行性心脏传导障碍

**DOI:**10.13201/j.issn.1001-1439.2021.03.001

**[中图分类号]** R541.7 **[文献标志码]** C

## Current understanding of hereditary atrioventricular block

LI Jingdong XUAN Baijun

(Department of Cardiology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, 430022, China)

Corresponding author: LI Jingdong, E-mail: jingdong-li@mail.hust.edu.cn

**Summary** In recent years, with the development of genome wide association study(GWAS), molecular research, and optical mapping, there are some new advances in the study of hereditary atrioventricular block. At present, the genetic significance of the classification of atrioventricular block is not clear. The atrioventricular block may be caused by injury, gene mutation, or related heart diseases, such as congenital heart malformation and cardiomyopathy. Clinically, the hereditary atrioventricular block concept includes congenital atrioventricular block, progressive conduction heart disease, and idiopathic atrioventricular block. Here we summarize the recent molecular and genetic advances on the hereditary atrioventricular block and discuss the broad spectrum of clinical phenotypes and diagnostic features observed in hereditary atrioventricular block patients.

**Key words** congenital atrioventricular block; connexin; genome wide association study; progressive cardiac conduction defect

1906年,日本科学家田原淳(Sungō Tawara)首次描述了房室结<sup>[1]</sup>。在生理条件下,房室结控制适当的心室频率依赖性收缩;病理上在房性快速性心律失常时,房室结起保护作用;窦房结衰竭时,房室交界处起到起搏器的作用<sup>[1]</sup>。临床上遗传性房室传导阻滞的定义包括先天性房室传导阻滞、进行性心脏传导系统疾病和特发性房室传导阻滞等。最近,随着分子生物学技术、全基因组关联分析(Genome wide association study, GWAS)和光学标测等技术的发展,对遗传性房室传导阻滞的研究出现了一些新的进展。本文将扼要介绍房室传导的分子机制、与遗传性房室传导关联的基因组和常见的遗传性房室传导阻滞方面的一些进展。

### 1 房室结传导延缓的分子基础

房室结的传导延缓与其缝隙连接蛋白(Connexin, Cx)的特殊表达有关。Cx不仅是细胞间电

偶联的基础,某些亚型的Cx还参与机械偶联<sup>[1]</sup>。Cx不同的电导率与其表达的组织传导速度相对应,哺乳动物心脏表达Cx40(电导200 pS)、Cx43(60~100 pS)、Cx45(20~40 pS)和Cx30.2(9 pS,在人类为Cx31.9)4种Cx<sup>[2]</sup>。房室结表达的Cx亚型尚未完全明确,目前认为主要是小电导的Cx45。此外,Cx40在人类和鼠类的真房室结、希氏束和左右束支都有表达;Cx43在人和其他种属的房室结中的表达量都很低<sup>[3]</sup>,人房室交界区Cx43染色显示出两个离散的、连续的结构:一个向左延伸,几乎不表达Cx43;另一个向右延伸,Cx43染色阳性。Cx30.2在小鼠房室结有表达,但在人房室结表达的Cx31.9(对应Cx30.2)很低。房室结双径路的电生理学基础与Cx的表达分布有关,电导相对较高的Cx40和Cx43在快通道的表达增加,而在慢通道中表达降低。对Cx基因敲除的研究可解释Cx在房室传导功能中的作用:Cx40纯合子基因敲除小鼠PR间期延长20%,伴房室结和希氏-浦肯野束传导减慢;Cx30.2纯合子基因敲除会加速小

\*基金项目:国家自然科学基金项目(No:81873476)

<sup>1</sup>华中科技大学同济医学院附属协和医院心内科(武汉,430022)

通信作者:李景东, E-mail: jingdong-li@mail.hust.edu.cn

鼠房室结传导,其机制是 Cx30.2 可能通过与 Cx40 形成小电导异质性缝隙连接,或通过与高电导通道的竞争来减少房室结肌细胞间的电耦合;Cx43 或 Cx45 的纯合子基因敲除在胚胎发生过程中是致命的,但 Cx45 杂合子基因敲除小鼠的 PR 间期延长, Cx43 杂合子基因敲除小鼠的心电图参数(包括 PR 间期)无任何改变<sup>[2-3]</sup>。目前认为房室结传导延缓的机制一方面是因为房室结细胞的体积相对较小、排列复杂,其所含的 Cx 既少,电导又小,使房室结细胞间的电偶联水平低;另一方面是因为房室结的快 Na<sup>+</sup> 通道表达少,动作电位的上升大部分依赖于缓慢内向钙电流而斜率小,电压振幅低,使传导速度减慢<sup>[2-4]</sup>。临床上, Cx 的异常与房室传导功能密切相关,PR 间期延长的心力衰竭患者死亡率升高,其房室交界区 Cx 下调;免充血性心力衰竭模型的 PR 间期延长,伴 Cx43 mRNA 下调<sup>[5]</sup>;老年患者 PR 间期延长或出现房室传导阻滞与房室结 Cx 降低有关<sup>[6]</sup>。但上述对房室交界区 Cx 的研究结果仍不足以解释与之相关的所有电生理现象。

## 2 遗传性房室传导阻滞的关联基因组

心电图 PR 间期反映房室传导时间,与传导阻滞、起搏器植入、心房颤动和心血管死亡率有关<sup>[7]</sup>。最近,全球首个采用 GWAS 探索常染色体和 X 染色体基因变异性与 PR 间期延长的关系,根据 1000 个候选基因组和近 30 万人全基因组关联的 PR 间期荟萃分析,发现了 202 个房室传导阻滞的关联位点,其中 141 个为新发现的位点,使解释房室传导阻滞的遗传率由 33.5% 提高到 62.6%<sup>[7]</sup>。该研究观察到多种基因突变在房室传导功能中起到了关键的调控作用,包括心肌发育/收缩和细胞骨架的基因、起搏电流 I<sub>f</sub> 离子通道 HCN4 基因、M<sub>2</sub> 胆碱能受体基因、连接蛋白激酶和 Z 盘的支架蛋白基因等。此外,8 个之前未报道的基因组含有遗传性心律失常综合征和(或)心肌病的基因,如编码桥粒的基因突变与致心律失常性心肌病和扩张型心肌病有关,而这些心脏病常伴有房室传导阻滞。这些发现有助于对 PR 间期与心血管疾病之间的遗传关系以及对房室传导分子机制的理解<sup>[8]</sup>。值得一提的是,在该 GWAS 研究中涉及的是非亚裔人群,且没有基因与环境交互作用的分析,因此,该结果在亚裔人群中能否重复目前无法得知。

## 3 遗传性房室传导阻滞的分类

目前尚无对遗传性房室传导阻滞的统一分类,但包括先天性房室传导阻滞(congenital atrioventricular block,CAVB)、儿童型房室传导阻滞、进行性心脏传导障碍、伴发先天性心脏病的房室传导阻滞、伴发神经肌肉疾病的房室传导阻滞和特发性房室传导阻滞。如果在子宫内、出生后 1 个月内诊断出房室传导阻滞,称为 CAVB;出生的第 1 个月到 18 岁则被诊断为儿童型房室传导阻滞<sup>[7,9]</sup>。进行

性心脏传导障碍常与其他遗传性心脏病和代谢性疾病相重叠<sup>[2]</sup>。特发性房室传导阻滞指发生在胎儿、新生儿和儿童期无任何原因的房室传导阻滞<sup>[9]</sup>。

## 4 先天性和儿童型房室传导阻滞

CAVB 的发生率约为 1/20 000,超过一半的 CAVB 病例可能是结构性先天性心脏病(如纠正性大动脉转位和左房异构症)的结果,与宫内胎儿和新生儿死亡率及长期后遗症有关<sup>[7]</sup>。CAVB 发生在 2%~5% 母体抗 Ro/SSA (Ro/Sjögren's syndrome antigen A)和(或)抗 La/SSB (La/Sjögren's syndrome antigen B)阳性的妊娠中,再次妊娠中复发率为 12%~25%,95% 以上的患者血中可以检测到母体自身抗体,多数 CAVB 发生在健康的、携带抗 Ro/SSA 抗体的母亲的胎儿中<sup>[10]</sup>。CAVB 的发生机制目前以钙通道学说来解释:母体抗 Ro/SSA 和(或)抗 La/SS 自身抗体经胎盘进入胎儿循环后,可直接与胎儿心肌细胞上的 L 型钙通道结合而可逆地抑制钙电流;长时间暴露于抗 Ro/SSA 抗体可能会诱导细胞质钙代谢紊乱,导致局部炎症,最终导致细胞凋亡和细胞死亡,并引起心脏传导系统的纤维化和钙化<sup>[10]</sup>。这些自身抗体对易感胎儿房室结的攻击和破坏在 16~28 周胎龄期间的风险最高。许多母亲是无症状携带者,而 <1/3 的母亲有风湿性疾病的病史。CAVB 的死亡主要发生在子宫和出生后的前几个月,高达 15%~30%。CAVB 的诊断可通过产前胎儿超声心动图和产后心电图来确定。药物治疗可能带来副作用,羟氯喹可预防早期胎儿 CAVB,可用于抗体阳性或之前怀过 CAVB 孩子的孕妇<sup>[7]</sup>,氟化类固醇和地塞米松可能有效。

儿童型房室传导阻滞只有少数能检测到母体自身抗体,在儿童期甚至成人期,伴随着亚临床抗 Ro/SSA 诱导的传导系统先天性损伤的发展,先天性免疫性房室传导阻滞随年龄增加而恶化<sup>[7]</sup>。除了自身抗体相关的房室传导阻滞外,还有一种在儿童后期发现的孤立性(无结构性心脏病)非免疫性早发或晚发性心脏传导阻滞,可能与特定的遗传标记或其他致病机制有关。对成年期房室传导阻滞自然史的研究表明,所有患者,即使无症状,在首次诊断时应考虑接受起搏器治疗<sup>[11]</sup>。

## 5 进行性心脏传导障碍

进行性心脏传导障碍(progressive cardiac conduction defect,PCCD)又称 Lenegre-Lev 病,与多种基因缺陷,如钠离子通道编码基因 SCN5A、缝隙连接蛋白 Cx40、钙离子通道编码基因 CaV1.2、钾离子通道编码基因 KCNJ2 等有关<sup>[2]</sup>。PCCD 的经典特征见于 Jene Lenegre 和 Maurice Lev 于 1964 年所描述的病例,表现为渐进性恶化的房室传导延迟、右和(或)左束支传导阻滞、完全性房室传导阻滞、晕厥甚至心脏性猝死;病理生理基础是

心肌变性和胶原生成增加,传导系统纤维化和传导异常<sup>[2]</sup>。Lenegre 病属于常染色体显性遗传性疾病,表现为传导系统的弥漫性纤维化,发病年龄多小于 40 岁;Lev 病为老年退化性疾病,表现为心脏左侧纤维支架硬化或老年心脏钙化,传导系统的双侧束支发生明显纤维化和束支阻滞。由于两者临床表现相似,临床上统称为 Lenegre-Lev 病。

目前,起搏器植入是 PCCD 唯一有效的治疗方法。根据基因型对心脏性猝死风险进行评估十分重要,如鉴定为 SCN5A 功能性丧失突变后,应避免使用对钠通道阻滞的药物(包括 I 类抗心律失常药物、普萘洛尔、三环抗抑郁药和某些抗惊厥药),并应考虑植入 ICD。对 SCN5A 介导的 PCCD 患者发热时应积极退热治疗,避免发热诱发心室颤动等;丙肾上腺素可能预防和改善 SCN5A 介导的高危 PCCD。2012 年 ACCF/AHA/HRS 心律失常器械治疗指南建议对神经肌肉疾病或 Kearns-Sayre 综合征(伴或不伴有症状的任何程度的房室传导阻滞)放置永久性起搏器;在 Kearns-Sayer 综合征中,ICD 应优先于起搏器,因为合适的起搏可抑制由心动过缓引起的 QT 延长相关的早期后除极,减少诱发恶性室性心律失常。基因治疗有着光明的前景,如利用基因转移技术可将正常静止的心肌细胞转化为具有自发去极化能力的起搏细胞;T 盒转录因子 TBX3 和 TBX18 是早期发育过程中心脏传导系统的调节因子,可作为“诱导性起搏”的主要分子,以 TBX 为基础的生物起搏治疗在靶基因表达消失后仍能产生长期效应;转基因骨髓间充质干细胞在体外和体内均能表达功能性心脏起搏功能,并能修复心肌细胞培养中的传导阻滞<sup>[2]</sup>。尽管这些新方法在临床前水平取得了令人瞩目的成就,但仍面临许多挑战和障碍。

## 6 特发性房室传导阻滞

特发性房室传导阻滞指不明原因的房室传导阻滞出现在儿童时期,缺乏母体抗体、结构性心脏病或其他原因。目前有关其病因和临床过程的文献报道很少。在第 1 个大规模研究中,Baruteau 等回顾性研究了 1980—2009 年在 13 个法国医疗中心诊断为子宫内或 15 岁以下的 141 例无结构性心脏病和母体抗体阴性的孤立性非免疫性房室传导阻滞患儿,平均随访(11.6±6.7)年(1~32 年),18 例(16.1%)出生后 1 年内植入起搏器,90 例(80.4%)在 10 岁以前植入起搏器,诊断房室传导阻滞和植入起搏器的平均间隔时间为(2.6±3.9)年(0~300 个月),无患者死亡或发展为扩张型心肌病<sup>[12]</sup>;在这项大型多中心研究中,特发性房室传导阻滞的长期预后良好,起搏器相关并发症少<sup>[12]</sup>。相信随着研究的深入,未来会找到特发性房室传导阻滞的病因。

## 7 伴发于其他先天性疾病的房室传导阻滞

### 7.1 神经肌肉疾病

神经肌肉疾病常伴房室传导障碍,包括 Emery-Dreifuss 肌营养不良、Kearns-Sayre 综合征和强直性肌营养不良等。心肌病合并房室传导阻滞突变的基因包括编码纤维层蛋白 Lamin A 和 Lamin C 的基因、LAMN 基因等。房室传导阻滞可能是这些疾病的致死原因,及时植入起搏器可挽救这些患者的生命。

### 7.2 先天性心脏病

心脏特异性转录因子 NKX2.5 的杂合突变是房室传导疾病和各种先天性心脏畸形的原因。NKX2.5 突变引起的心脏畸形包括房间隔缺损、室间隔缺损、法洛四联症、三尖瓣异常和 Ebstein 畸形,但房室传导阻滞在没有相关畸形的情况下也会发生。显著降低 DNA 结合的突变最有可能导致房室传导阻滞,这些突变包括同源结构域中的无义突变和错义突变。在 NKX2.5 突变的个体中,大多数在出生后的第 3 个 10 年出现二度或三度房室传导阻滞。

### 7.3 心室肥大和预激综合征

PRKAG2 是 AMP 活化蛋白激酶的 2 个调节亚单位的基因,其突变导致心肌肥大、心室预激和房室传导阻滞,虽然 PRKAG2 突变引起心肌细胞增大和微小的间质纤维化,但不导致肥厚性心肌病。其房室传导阻滞的发展是进行性的,在阻滞部位远端希氏-浦肯野系统传导组织中糖原相关颗粒的积聚可能导致房室传导障碍,这种糖原储存是预激综合征的原因。

### 7.4 离子通道病

目前已发现钠通道、钾通道和钙通道基因突变均可引起房室传导阻滞。钠通道 SCN5A 突变既导致先天性长 QT 综合征和 Brugada 综合征,也引起房室传导阻滞,其机制是钠电流降低而减慢动作电位的上升时间和传导速度,导致房室传导延缓。KCNJ2 基因编码内向整流钾电流  $I_{K1}$ ,KCNJ2 基因突变导致 Andersen-Tawil 综合征,表现为房室传导阻滞、周期性麻痹和(或)畸形特征。

总之,遗传性房室传导阻滞与多种基因改变有关,其具体的致病机制和干预方法还有待深入研究。未来对遗传性房室传导阻滞的诊断和治疗不仅应涉及到基因的筛查和随访,还需注意外界环境对遗传性房室传导阻滞发生发展的影响。

## 参考文献

- [1] Padala SK, Cabrera JA, Ellenbogen KA. Anatomy of the cardiac conduction system[J]. Pacing Clin Electrophysiol, 2021, 44(1): 15-25.
- [2] Asatryan B, Medeiros-Domingo A. Molecular and genetic insights into progressive cardiac conduction disease[J]. Europace, 2019, 21(8): 1145-1158.

## • 综述 •

## 急诊冠状动脉旁路移植术的研究进展

王晨<sup>1</sup> 董念国<sup>1</sup> 蒋雄刚<sup>1</sup>

**[摘要]** 急诊冠状动脉旁路移植术(ECABG)目前仍是临床上对出现心源性休克的急性心肌梗死(AMI)、经皮冠状动脉介入治疗(PCI)失败或血管造影意外、左主干合并多支血管病变和解剖不适用于PCI情况下进行血运重建和挽救患者生命的选择方式。但目前关于ECABG的手术指征、手术时机和手术方式选择方面仍有争议。本文根据欧洲心脏病学会(ESC)联合欧洲心胸外科协会(EACTS)于2018年发布的心肌血运重建指南,结合最新的研究结果,对ECABG的手术指征、手术时机和手术方式选择的最新研究进展作一综述。

**[关键词]** 急诊冠状动脉旁路移植术;心肌梗死;手术

**DOI:**10.13201/j.issn.1001-1439.2021.03.002

**[中图分类号]** R654.2 **[文献标志码]** A

## Advances in emergency coronary artery bypass grafting

WANG Chen DONG Nianguo JIANG Xionggang

(Department of Cardiovascular Surgery, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, 430022, China)

Corresponding author: JIANG Xionggang, E-mail: jiangxionggang@hotmail.com

**Summary** Emergency coronary artery bypass grafting(ECABG) is an effective and major method for revascularization in patients with acute myocardial infarction(AMI) and cardiogenic shock, failed percutaneous coronary intervention(PCI), failure coronary angiography, multivessel disease, and coronary anatomy not suitable for PCI. However, there are still controversies about the surgical indications, timing of surgery, and surgical methods for ECABG. Based on the guidelines for myocardial revascularization issued by the European Society of Cardiology(ESC) and the European Association of Cardiothoracic Surgery(EACTS) in 2018, combined with the latest research results, this review discusses the surgical indications, timing of surgery, and the choice of surgical methods of ECABG.

**Key words** emergency coronary artery bypass grafting; myocardial infarction; surgery

<sup>1</sup>华中科技大学同济医学院附属协和医院心脏大血管外科(武汉,430022)  
通信作者:蒋雄刚,E-mail:jiangxionggang@hotmail.com

- [3] Jansen JA, van Veen TA, de Bakker JM, et al. Cardiac connexins and impulse propagation [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2010, 48(1):76-82.
- [4] Rivaud MR, Marchal GA, Wolswinkel R, et al. Functional modulation of atrio-ventricular conduction by enhanced late sodium current and calcium-dependent mechanisms in Scn5a1798insD/+ mice [J]. *Europace*, 2020, 22(10):1579-1589.
- [5] Temple IP, Inada S, Dobrzynski H, et al. Connexins and the atrioventricular node [J]. *Heart Rhythm*, 2013, 10(2):297-304.
- [6] Crisel RK, Farzaneh-Far R, Na B, et al. First-degree atrioventricular block is associated with heart failure and death in persons with stable coronary artery disease; data from the Heart and Soul Study [J]. *Eur Heart J*, 2011, 32(15):1875-1880.
- [7] Hansahiranwadee W. Diagnosis and management of fetal autoimmune atrioventricular block [J]. *Int J Womens health*, 2020, 12:633-639.
- [8] Ntalla I, Weng LC, Cartwright JH, et al. Multi-ancestry GWAS of the electrocardiographic PR interval identifies 202 loci underlying cardiac conduction [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1):2542.
- [9] 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.
- [10] Wainwright B, Bhan R, Trad C, et al. Autoimmune-mediated congenital heart block [J]. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2020, 64:41-51.
- [11] Manolis AA, Manolis TA, Melita H, et al. Congenital heart block: Pace earlier (Childhood) than later (Adulthood) [J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2020, 30(5):275-286.
- [12] Baruteau AE, Fouchard S, Behaghel A, et al. Characteristics and long-term outcome of non-immune isolated atrioventricular block diagnosed in utero or early childhood: a multicentre study [J]. *Eur Heart J*, 2012, 33(5):622-629.

(收稿日期:2021-02-11)