

遗传性心律失常:基因治疗是方向

陈灏珠



〔作者简介〕 陈灏珠,1924 年 11 月生于香港,原籍广东新会。内科心血管病专家,中国工程院院士,我国心血管病介入性诊治奠基人之一。现任复旦大学附属中山医院内科教授,博士生导师,上海市心血管病研究所名誉所长。在研究心血管病的流行病学、电起搏和电复律治疗危重心律失常、我国血脂水平、冠心病中西医结合治疗、心肌梗死的危险因素和急性期中血栓形成与溶栓机制等领域做出重要贡献。获国家科技进步二等奖 2 项,省部级一等奖 8 项,发表论文 360 余篇,主编书 12 本。

遗传性心律失常包括有器质性或无器质性心脏病两大类:前者可称为继发性,后者可称为原发性的遗传性心律失常。至少有 26 种基因突变与遗传性心律失常有关,一系列研究表明,35% 青年人及 9% 婴儿的猝死为心脏离子通道病所致。2006 年,AHA 将心脏离子通道病列为原发性遗传性心肌病中的一个大类。2007 年,美国 NHLBI 的专家共识亦有同样的表述。

一、长 QT 综合征

长 QT 综合征(LQTS)心电图表现主要为 QT 间期延长和尖端扭转型室速。突变的基因为 KCNQ1、KCNH2、SCN5A、ANK2、KCNE1、KCNE2、KCNJ2、CACNA1C、CAV3、SCN4B,分别引起 LQT1 ~ LQT10 型,JLN1 和 JLN2 两型则分别由 KCNQ1、KCNE2 突变所致。不同型中以 LQT1 最常见,占 30% ~ 35%。平时心电图示 QT 长者约占 60%,其中 $LQT1 < LQT2 < LQT3$ 。心脏事件死亡的诱因:LQT1 型多为运动、劳累,LQT2 型多为睡眠、情绪激动,LQT3 型多为睡眠、休息。诊断本病要与药物、电解质失调引起的继发性长 QT 相鉴别。治疗仍以 β 受体阻滞剂为主,可使 LQTS 总病死率降至 2% 以下(其中 LQT1 为 1%,LQT2 为 7%,LQT3 为 13%)。如仍有发作,可预防性植入 ICD,或行左侧去交感神经术。除非有其他指征,少用植入永久起搏器。LQT3 患者用钠通道阻滞剂可缩短 QT 间期,可与 β 受体阻滞剂合用。静脉用氟卡尼也可缩短 LQT3 型患者的 QT 间期,但可引起心电图类似 Brugada 综合征的变化。

二、短 QT 综合征

短 QT 综合征(SQTS)的心电图表现为心率在 80 次/分以下时 QT 间期短于 300 ~ 320ms,ST 段短或

无,T波变窄而高尖。可伴发房性和室性快速心律失常、晕厥和猝死。电生理检查示房和室有效不应期短(140 ~ 150ms)。诊断时要排除继发性短 QT,如高钙血症、高钾血症、恶性高热综合征、酸中毒和洋地黄类治疗等。突变基因为 KCNH2、KCNQ1、KCNJ2、CACNA1C、CACNB2,分别引起 SQT1 ~ SQT5 型。前 3 者也是 LQTS 的突变基因,但突变的影响在 LQTS 为钾离子通道的功能丧失而在 SQTS 为功能获得,CACNA1C 突变在 LQT8 为钙离子通道功能获得而在 SQT4 则为功能丧失。药物治疗发现,奎尼丁能使休息时 QT 间期正常化伴有室有效不应期延长,可以试用。安置 ICD 作为一级、二级预防心脏骤停猝死。

三、Brugada 综合征

Brugada 综合征临床表现为晕厥或心脏骤停发作,多见于 30 ~ 40 岁时(儿童期少见),男女性别比例为 8:1,也有终生无症状者。心脏事件在睡眠或休息时发生,或为发热、应用三环抗抑郁药、可卡因所诱发。心电图表现为右胸导联(V_1 、 V_2 、 V_3)ST 段抬高(2mm),T 波倒置、双向或正立,类似于右束支传导阻滞的改变。ST 段抬高可呈拱形或马鞍形,以前者最具特异性。心电图变化可间歇出现,用 I_c 类钠通道阻滞剂或普鲁卡因胺 10mg/kg 静脉注射可激发 V_1 、 V_2 导致 ST 段抬高。突变的基因为 SCN5A、GPO1-L、CACNA1C、CACNB2、SCN1B、KCNE3 引起 BrS1 ~ BrS6 型。这些基因突变也与 LQTS 有重叠之处,如 SCN5A 突变致钠通道功能丧失导致 BrS1,而功能获得则导致 LQT3。用异丙肾上腺素、磷酸二酯酶 III 抑制剂(西洛他唑)、奎尼丁能使心电图表现正常化,但能否预防心脏性猝死尚待观察。植入 ICD 作为一级或二级预防。