

长 QT 综合征分子遗传学进展及国人基因变异汇总*

李翠兰¹ 高元丰² 刘文玲¹

[摘要] 长 QT 综合征(LQTS)是首个被发现的心脏离子通道病,是引起青少年猝死的重要原因,包括先天性 LQTS(cLQTS)和获得性 LQTS(aLQTS)。已经发现了至少 17 个致病基因,但根据欧洲/美国/亚太/拉美心律学会最新发布的 2022 版心脏病基因检测专家共识,只建议对其中 11 个证据明确的基因进行临床常规检测。本文就 17 个 LQTS 亚型的分子致病机制及其特征性临床表现的最新进展进行综述,并对已报道的国人 LQTS 基因变异进行总结,最后讨论分子遗传学检测在 LQTS 诊断治疗中的作用。

[关键词] 心律失常;先天性长 QT 综合征;获得性长 QT 综合征;分子致病机制;基因变异;诊断治疗

DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2023.03.004

[中图分类号] R541.7 **[文献标志码]** C

Advances in molecular genetics of long QT syndrome and summary of gene variants in Chinese

LI Cuilan¹ GAO Yuanfeng² LIU Wenling¹

(¹Department of Cardiology, Peking University People's Hospital, Beijing, 100044, China; ²Heart Center, Beijing Chaoyang Hospital Affiliated to Capital University of Medicine)

Corresponding author: LI Cuilan, E-mail: 13021131693@163.com

Abstract Long QT syndrome(LQTS), the first discovered cardiac channelopathy, is an important cause of sudden death in adolescents, including congenital LQTS(cLQTS) and acquired LQTS(aLQTS). At least 17 disease-causing genes have been identified, but according to the 2022 edition of the "Expert Consensus on Genetic Testing for Heart Disease" released by the European/American/Asia-Pacific/Latin American Heart Rhythm Society, routine testing of only 11 of these genes with clear evidence is recommended. In this paper, the molecular pathogenesis mechanism and characteristic clinical manifestations of 17 LQTS subtypes are reviewed, and the reported LQTS gene variants of Chinese people are summarized, and the role of genetic test in the diagnosis and treatment of LQTS is finally discussed.

Key words arrhythmias; congenital long QT syndrome; acquired long QT syndrome; molecular pathogenesis mechanism; gene variants; diagnosis and Therapy

1 定义

长 QT 综合征(long QT syndrome, LQTS)是一种心脏离子通道病,表现为心电图上 QT 间期延长, T 波异常,易产生尖端扭转型室速(torsades de pointes, TdP)、心室颤动等恶性心律失常,晕厥甚至心脏性猝死的一组综合征^[1]。根据病因不同可分为先天性(congenital LQTS, cLQTS)和获得性(acquired LQTS, aLQTS)两大类。cLQTS 是引起青少年猝死的重要原因,目前临床主要通过心电图特征表现、临床特点,并结合基因检测结果进行诊断及亚型鉴别。aLQTS 多继发于电解质紊乱、器质性心脏病以及使用延长 QT 间期的药物等。

2 cLQTS 诊断标准

cLQTS 患者的诊断依据包括家族史,不明原因的晕厥和心电图上 QTc 延长,以及基因筛查结果。根据 2015 年 ESC 发布的室性心律失常和猝死预防指南^[2], LQTS 的诊断标准包括:①在 12 导联 ECG 上证实患者 QTc \geq 480 ms,或 LQTS 风险评分 \geq 3.5 分^[3-5];②发现证据明确的 LQTS 相关致病基因突变;③除外继发因素后,多次重复 12 导联 ECG 提示 QTc \geq 460 ms,并伴有不明原因晕厥。对于 QTc 处于临界值附近的患者,有必要进一步做运动试验及动态心电图检查以及基因筛查。

3 cLQTS 临床表现

cLQTS 按照是否伴耳聋又可分为两种形式:Romano-Ward(RWS)综合征和 Jervell-Lange-Nielsen(JLNS)综合征。RWS 综合征最为常见,为常染色体显性遗传,后代患病概率为 50%。ECG 上表现为 QT 间期延长, T 波电交替,发作时出现

*基金项目:国家自然科学基金项目(No:81170089)

¹北京大学人民医院心内科(北京,100044)

²首都医科大学附属北京朝阳医院心脏中心

通信作者:李翠兰, E-mail:13021131693@163.com

TdP,临床表现为晕厥、猝死等。JLNS 综合征发病率相对较低,为常染色体隐性遗传,即父母双方各带一个相同或不同的 LQTS 相关突变,然后同时把突变传给子代,这种情况下子代的患病概率理论值为 25%。临床表现除与 RWS 综合征一样的心脏表现外,还可能有神经性耳聋。双突变的累加效应使得该亚型患者临床症状更严重,发生致命性心脏事件的概率也更高^[6]。

多数 cLQTS 仅有心脏方面的异常,少数亚型可伴有非心脏异常。除 JLNS 伴耳聋外,Andersen-Tawil(ATS)伴有骨骼肌病, Timothy 综合征(TS)伴有并指、先天性心脏缺陷、认知障碍等,三合蛋白敲除综合征(TKOS)常伴神经肌肉受累。

4 已发现的 cLQTS 致病基因及基因检测

目前至少已经发现了 17 个与 RWS 相关、2 个

与 JLNS 相关的基因,与药物引起 LQTS 相关的基因也有报道^[7]。这其中除了本组之前综述提到过的 LQT 1~15 亚型之外^[7](文献[7]中表 2),最近又发现 2 个新的亚型 LQT 16~17,分别由 CALM3 和 TRDN 基因上的变异引起。基因筛查的阳性率约 75%,其中 LQT1、LQT2 和 LQT3 是最常见的 LQTS 亚型,占到全部已知基因型病例的 90%以上。

根据欧洲/美国/亚太/拉美心律学会发布的 2022 版心脏病基因检测专家共识^[8],有关 LQTS 证据明确的基因有 11 个(表 1),建议可对先证者进行有针对性的检测;还有 6 个致病基因(表 2),虽有文献报道,但证据有限或有争议,不建议对所有患者进行常规检测。

表 1 证据明确的 LQTS 致病基因

Table 1 LQTS pathogenic genes with clear evidences

基因	位点	表型-综合征	蛋白	电流(功能效应)	占比	ClinGen 分类
<i>KCNQ1</i>	11p15.5	LQT1, JLNS	KCNQ1(Kv7.1)	I_{Ks} (↓)	40%~55%	证据明确
<i>KCNH2</i>	7q35-36	LQT2	hERG(Kv11.1)	I_{Kr} (↓)	30%~45%	证据明确
<i>SCN5A</i>	3p21-p24	LQT3	Nav1.5	$I_{Na1.5}$ (↑)	5%~10%	证据明确
<i>CALM1</i>	14q32.11	LQT14	Calmodulin	I_{Ca-L} (↑)	<1%	证据明确
<i>CALM2</i>	2p21	LQT15	Calmodulin	I_{Ca-L} (↑)	<1%	证据明确
<i>CALM3</i>	19q13.32	LQT16	Calmodulin	I_{Ca-L} (↑)	<1%	证据明确
<i>TRDN</i>	6q22.31	LQT17(TKOS)	Triadin	I_{Ca-L} (↑)	<1%	强证据
<i>KCNE1</i>	21q22.1	LQT5, JLNS, a-LQTS	KCNE1(minK)	I_{Ks} (↓)	<1%	在 aLQTS 强证据, 在 JLNS 证据明确
<i>KCNE2</i>	21q22.1	LQT6, a-LQTS	KCNE2(MiRP1)	I_{Kr} (↓)	<1%	在 aLQTS 强证据
<i>KCNJ2</i>	17q24.3	LQT7, ATS	Kir2.1	I_{K1} (↓)	<1%	在 ATS 证据明确
<i>CACNA1C</i>	12p13.3	TS, LQT8	Cav1.2	I_{Ca-L} (↑)	<1%	在 TS 证据明确, 在 LQTS 中等证据

表 2 证据有限的 LQTS 致病基因

Table 2 LQTS pathogenic genes with limited evidences

基因	染色体座位	综合征	蛋白	电流(功能效应)	占比	ClinGen 分类
<i>ANK2</i>	4q25-q27	LQT4	Ankyrin-B	NaV1.5 (↑)	<1%	有争议
<i>CAV3</i>	3p25	LQT9	Caveolin 3	NaV1.5 (↑)	<1%	证据有限
<i>SCN4B</i>	11q23.3	LQT10	Na _v 1.5 β4	NaV1.5 (↑)	<1%	有争议
<i>AKAP9</i>	7q21-q22	LQT11	AKAP-9(yotiao)	I_k (↓)	<1%	有争议
<i>SNTA1</i>	20q11.2	LQTS12	α1-Syntrophin	NaV1.5 (↑)	<1%	有争议
<i>KCNJ5</i>	11q24.3	LQT13	Kir3.4(GIRK4)	Kir3.4 (↓)	<1%	有争议

5 LQTS 各亚型的分子致病机制与临床表现

5.1 通过降低缓慢激活延迟整流钾电流引起 LQTS 的亚型: LQT1/5/11

缓慢激活延迟整流钾电流(I_{Ks})是心肌细胞动作电位时程平台期和复极相期最重要的外向钾电流。*KCNQ1* (*KvLQT1*) 基因编码的 KCNQ1 (Kv7.1) 通道蛋白构成(I_{Ks})通道的 α 亚单位, 4 个 α 亚单位共同形成四聚体, 构成中心为孔区结构的

I_{Ks} 。每个 α 亚单位有 6 个跨膜螺旋片段(S1~S6), S1~S4 包含电压感受器, S5~S6 构成孔区负责离子的选择性滤过, 膜内侧的 S4~S5 连接环负责电压感受器-孔区的耦联以及电压依赖性门控。α 亚单位的 C 末端结构域(CTD)很长, 包含了 4 个 α 螺旋(被称为 A-D), 其功能包括与钙调蛋白键合、与 β 亚单位及支架蛋白的相互作用, 及至通道的组装和转运。*KCNE1* 编码 KCNE1(minK) 蛋白, 含 129

个AA,单一跨膜螺旋,N末端在细胞外侧,C末端在细胞内侧。作为 β 亚单位通过和KCNQ1- α 亚单位的电压感受区、孔区、CTD等结构域的相互作用而调节 I_{Ks} 。 α 和 β 亚单位共同组装成有功能的 I_{Ks} 通道后,其N末端和C末端存在的磷酸化位点可与相关的支架蛋白/信号传递蛋白(PKA、PP1、AKAP-9等)形成大分子复合体通过PKA介导的信号通路调节 I_{Ks} 电流^[9]。

传统上把KCNQ1基因变异引起的LQTS称为LQT1亚型,由KCNE1基因变异引起的称为LQT5亚型。由AKAP9基因编码的AKAP-9(yotiao)蛋白变异引起的LQTS称为LQT11亚型^[10]。这3个基因变异都是使 I_{Ks} 电流降低,所以其临床表现也类似。

人类基因组突变数据库(Human Gene Mutation Database, HGMD)中已经列出的KCNQ1变异有632个,KCNE1变异有53个,AKAP9的基因变异很少,还没有列入(www.hgmd.cf.ac.uk)。目前的研究证实LQT1型突变引起 I_{Ks} 降低机制有:膜通透性障碍、电压门控特性改变、转运障碍、PKA-介导信号通路改变、KCNQ1-KCNE1相互作用减弱、PIP2亲和力和降低、钙调蛋白亲和力降低等^[9]。

正常人交感神经兴奋时可激活 I_{Ks} 通道,从而加快心室复极过程,QT间期随之缩短,这种现象也被称为心脏复极储备。但LQT1/5患者由于携带KCNQ1或KCNE1基因突变,导致 I_{Ks} 缺陷,因而心室复极或QT间期不能随心率的增加而缩短,因而引起QT间期延长。所以LQT1/5患者更容易在交感兴奋时发生心脏事件,如游泳或潜水等运动或情绪紧张时。

LQT1患者心电图相应地可表现为T波宽基底、高尖和不对称的特点。其ST-T改变可有4种模式:①婴儿型:ST-T段短促,与T波上升支融合,呈直斜线状,T波基部较宽,顶部尖锐,T波下降支陡立,呈非对称状;②宽大T波:T波呈单峰,基部宽大,上升支和下降支光滑;③正常T波:T波形态表现正常;④晚发正常T波:ST段延长,T波形态正常,QT间期明显延长^[11]。儿茶酚胺诱发试验或运动平板试验可识别LQT1亚型。平板运动试验时,LQT1患者的QTc在恢复期(2~4 min)可出现进一步延长。低剂量肾上腺素注射($<0.1 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$)可使QT间期的绝对值延长大于30 ms^[12]。

5.2 通过降低快速激活延迟整流钾电流引起LQTS的亚型:LQT2/6

KCNH2基因编码hERG(亦称Kv11.1)蛋白,负责心肌细胞膜上快速激活延迟整流钾电流(I_{Kr})。每个hERG α 亚单位包含6个跨膜螺旋片段S1~S6,其中S1~S4为电压感受区,S5~S6为

跨膜孔区,很长的N末端包含PAS结构域,而很长的C末端包含环核苷酸结合域(cNBD)。4个hERG α 亚单位合围成四聚体,形成中心为孔区结构的 I_{Kr} α 亚单位。心脏上的hERG主要等位基因型是hERG1a,少量hERG1b。天然的 I_{Kr} 通道可以是4个hERG1a同源四聚体形式,也可以是hERG1a/hERG1b异源四聚体形式^[9]。

传统上把KCNH2(亦称HERG)基因变异引起的LQTS称为LQT2亚型,由KCNE2(亦称MiRPI)基因变异引起的称为LQT6亚型。但KCNE2编码的蛋白不仅作为 I_{Kr} 的辅助 β 亚单位,同时还和心脏上的好几种其他离子通道有关^[13]。Roberts等^[14]的研究提示,由于缺乏基因型-表型对应证据,KCNE2上的变异许多(也可能是全部)被错误地描述为LQTS致病突变,而实际上这些变异只有在叠加额外的环境/后天或先天因素时才会引起促心律失常的易感性增加。鉴于KCNE2是否为LQTS的致病基因尚有争议,本文对KCNE2变异不做进一步讨论。

HGMD已经列出的KCNH2变异有959个(www.hgmd.cf.ac.uk)。目前已证实LQT2型突变引起 I_{Kr} 通道蛋白功能降低包括4类机制:①合成障碍;②转运障碍;③门控特异性改变;④通透性/选择性改变。绝大多数LQT2相关突变通过1类或2类机制来降低细胞膜上 I_{Kr} 通道数量。引起LQT2一多半的突变是无义突变,它们通过无义介导的mRNA衰减(NMD)机制使突变蛋白降解而表现为单倍体不足(1类机制)。另外一小半为错义突变,这些错义突变中约90%是通过引起通道蛋白的转运障碍使之不能到达细胞膜上的2类机制。2类机制的某些突变也可能通过和野生型通道蛋白组装形成四聚体而抑制野生型通道功能从而表现为负显性作用。只有极少部分突变是通过3类或4类机制引起 I_{Kr} 电流降低^[13]。

LQT2患者往往在情绪激动(49%)或突然出现听觉刺激(如铃声、打雷等)(49%)后出现室性心律失常,睡眠中(22%)和运动(29%)诱发症状相对少见。女性在经期和产后特别容易出现心律失常事件。LQT2的主要心电图特征是多导联双峰T波,T波幅度常偏低,QT间期可为正常或明显延长。双峰T波可分为4种形态:①明显型双峰T波:T波两峰分明,第2峰常位于T波下降支的早期(I型)。②表浅型双峰T波:T波双峰(或切迹)表浅,有2种形态,第2峰可位于T波顶部(II型)或下降支上(III型)。③低钾血症型双峰T波:T波低平,两峰间距离较大,第2峰常与U波融合,类似于低钾血症时的心电图改变(IV型)^[11]。

5.3 通过影响钠离子电流引起LQTS的亚型:LQT3/9/10/12

由SCN5A基因编码的Nav1.5蛋白构成心肌

细胞膜上的电压门控钠离子通道(I_{Na})的 α 亚单位。与前述两个钾离子通道结构不同的是,钠通道 α 亚单位是由一条单个多肽链构成的,这条多肽链通过空间折叠形成4个非对称同源区(亦称结构域,DI-DIV),每个结构域又都由6个跨膜螺旋片段S1~S6构成。同源区之间的连接段和通道蛋白的N末端及C末端都位于细胞质一侧。S1~S4构成电压感受器,横跨细胞膜的S4可以感受膜电位变化,每个同源区的S5与S6跨膜片段连接称为P环(或P片段),P环沿中心孔区出口排列^[6]。DIII/DIV连接段上有3个氨基酸异亮氨酸-苯丙氨酸-蛋氨酸(IFM)对通道的快速失活至关重要,而C末端与DIII/DIV连接段的互作对失活态的通道稳定很关键。

由SCN5A基因突变引起钠离子电流增加所致的LQTS为LQT3亚型。HGMD中已经列出的SCN5A变异有441个(www.hgmd.cf.ac.uk)。LQT3是钠通道 I_{Na} 失活受损的疾病,多数病例表现为持续的非失活内向电流或称晚钠电流(I_{NaL})增大。目前发现的引起LQT3晚钠电流增加的机制包括以下几种:①通道持续开放的火花放电模式;②散在的通道晚期再开放模式;③cAMP依赖的钠窗电流模式;④非平衡门控缺陷模式;⑤磷酸化依赖的晚钠电流模式^[9]。

LQT3患者多数(约65%)心律失常事件发生在睡眠或休息时,心率越慢QTc越长,越容易诱发心律失常事件。LQT3的心电图有2种ST-T改变模式:①晚发尖锐/双向T波:ST段平直或斜性延长,T波尖锐,起始和终止分明,双向T波常见,QT间期多为显著延长;②非对称高尖T波:T波高尖,下降支陡立,呈非对称型,QT间期正常或明显延长^[11]。

钠通道蛋白除了上面提到的 α 亚单位,还有 β 调节亚单位。编码 β 亚单位的有4个基因SCN1B-SCN4B,都有在心脏表达。这些 β 亚单位具有类Ig的N末端,单个跨膜螺旋,以及很短的C末端。其作用是通过和 α 亚单位结合调节钠通道不同等位形式的亚细胞定位和门控特性。已报道SCN4B的突变可引起LQT10亚型。与钠离子电流异常有关的LQTS亚型还有编码小凹蛋白Cav3的CAV3基因变异导致的LQT9亚型,编码互养蛋白 α -1 Syntrophins的SNTA1基因变异导致的LQT12亚型。小凹蛋白和互养蛋白通过和 α 亚单位C末端上的PDZ结合区形成结构和信号传导的复合体大分子,可能在t-管构成中发挥作用。在脂筏微区和小凹蛋白共定位的Nav1.5可在 β -肾上腺能刺激时加速峰钠电流密度的增加。互养蛋白介导肌萎缩蛋白与Nav1.5C末端PDZ结合区的相互作用。LQT3/9/10/12这4个亚型都是和钠离子通道功能增强有关的钠通道病,大概可占到cLQTS的5%~10%^[9]。

5.4 通过影响钙离子相关电流引起LQTS的亚型:LQT8、LQT14-16、LQT17

通过引起钙向内电流异常的LQTS亚型比较罕见,但恶性度高,其中一些具有特殊综合征特征。首先,LQT8亚型,亦称TS,由编码心脏电压门控钙离子通道蛋白 α -1c亚单位Cav1.2的CACNA1C基因的功能亢进型突变引起。 α -1c亚单位与钠离子 α 亚单位结构类似,也是由4个同源区构成,每个同源区含6个跨膜螺旋片段S1~S6,包括电压感受区(S1~S4)和孔区(S5~S6)。迄今发现的LQT8突变都位于S6螺旋之后的C端侧,如最常见的经典突变G406R(位于次要剪接异构体8a外显子上),就处在 α -1c亚单位第1个S6的C端尾,通过干扰Cav1.2的电压依赖性失活而引起动作电位时程(APD)延长,患者出生后即可出现致命性心律失常,常伴有并指、先天性心脏缺陷、认知障碍和自闭症。而随后发现的G406R和G402S(位于主要剪接异构体8号外显子上)突变也是干扰通道失活,但患者并无并指表现。I1166T突变的致病机制则是增加了钙窗电流,而对Cav1.2的失活影响很小^[9]。

LQT14~16这3个亚型由编码钙调蛋白(Calmodulin)的基因CALM1~3上的突变引起,亦称钙调蛋白病(Calmodulinopathies)。钙调蛋白是精细介导细胞钙信号的通用钙结合蛋白,不仅对L型钙通道的钙依赖性失活以及Nav1.5钠通道失活很重要,还影响KCNQ1的蛋白转运和组装。CALM1~3这3个基因都可编码钙调蛋白。钙调蛋白的EF基序负责和钙离子直接结合,其突变后引起钙的亲和力降低,可导致心脏钠电流、钾电流及钙电流都产生异常。2019国际钙调蛋白病注册报道的74例患者中,CALM1/2/3突变基因型分别占36/23/15例。引起的表型多样,包括LQTS、CPVT、SD、IVF、HCM或复杂症状,现有的治疗手段治疗后仍有一半以上的患者复发^[15]。

LQT17亚型,亦称TKOS,是由TRDN基因上的纯合或复合杂合变异引起的常染色体隐性遗传综合征。TRDN编码的心脏三合蛋白CT1是心脏钙释放单位(cardiac calcium release unit,CRU)复合体的关键蛋白,它的缺失会使连接完好的肌浆网降低50%,从而破坏兴奋-收缩耦联。鉴于其不同于传统LQTS的特点,2015年提出了TKOS的概念,2019国际TKOS注册报道其主要特点包括,ECG上V₁~V₃T波倒置、瞬时QT间期延长、频发室性心律失常等。至今已发现14个TRDN致病突变,绝大多数(11/14)为剪接突变或移码突变,这些突变的纯合或复合杂合形式可产生截短蛋白,随后可能会通过无义介导的mRNA衰变(nonsense-mediated mRNA decay,NMD)或蛋白降解导致三合蛋白的整个缺失。引起的表型包括:VF、

SCA,高度恶性的CPVT或LQTS亚型^[16-17]。

5.5 其他亚型的LQTS:LQT4、LQT7、LQT13

LQT4亚型由编码锚蛋白(ankyrin-B)的ANKB基因突变引起。ANKB是支架蛋白,负责离子通道蛋白转运,其功能是识别蛋白并保证转运到正确的位置,涉及到 $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交换、 Na^+/K^+ -ATP酶、肌浆网 Ca^{2+} 释放通道等。Ankyrin-B的异常并不影响钙通道电流密度,但使得上述大分子复合体错位,导致胞内钙浓度升高、可能通过DAD或EAD等引起触发性心律失常。心电图表现复杂多变,多见于心动过缓、P-R间期延长、房颤、T波增宽和U波增高,QTc延长,运动诱发的室性期前收缩、室性心动过速、晕厥和猝死^[18]。

LQT7,即Andersen-Tawil综合征(ATS),临床特点为QT间期延长、周期性麻痹和骨发育不良。骨发育不良包括矮小身材、脊柱侧突、指(趾)弯曲、眼距过宽、小或大耳伴耳位低下或倾斜、小颌和宽额。有些患者还有心脏本身结构病变,如二叶式主动脉瓣或不伴主动脉缩窄或肺动脉瓣狭窄^[6]。开始发现的ATS由编码内向整流钾电流 I_{K1} (Kir2.1蛋白 α 亚单位)的基因KCNJ2突变引起,突变引起 I_{K1} 降低,称作ATS1,占ATS病例的50%~60%。KCNJ2包含2个外显子,在骨骼肌、心脏及大脑均有表达。 I_{K1} 在形成和维持静息膜电位以及动作电位时程3~4复极相期起重要作用,此时正好对应12导联ECG上的T波降支和U波^[19]。另外一个引起ATS的基因是KCNJ5,其编码G蛋白激活的内向整流钾电流通道的Kir3.4,在心脏和骨骼肌都有表达。在心脏,Kir3.4与Kir3.1组装在一起形成 I_{KAch} ,尤其在窦房结和心脏优势表达,通过ACh调节心脏节律。研究者在一个典型的ATS患者身上发现了KCNJ5-G387R突变。后续研究证实在爪蟾卵母细胞共表达Kir2.1和Kir3.4,发现与野生型相比,突变型Kir3.4可显著降低 I_{K1} ,故作者提出KCNJ5是引起ATS的第2个基因,其突变后对 I_{K1} 的抑制可能是ATS患者出现肌肉和心脏临床表型的原因^[20]。

LQT13由KCNJ5编码的Kir3.4-G387R突变引起,该功能缺失型突变导致 I_{KAch} 通道在细胞膜上的靶向定位和稳定性发生异常,患者表现为QT间期延长伴房颤^[21]。

另外,KCNQ1和KCNE1纯合或复合杂合基因突变所引起的JLNS,亦有典型的心律失常外症状,主要表现为严重的感音神经性耳聋。

6 已报道的国人LQTS基因突变数据总结

笔者查阅了PubMed英文文献库、HGMD和clinvar基因变异数据库,以及主要医学中文文献数据库,包括中华医学期刊全文库、万方数据库、中国知网(CNKI、博士/硕士论文全文数据库)等,共找

到了10个基因上的229个突变与中国LQTS患者相关,包括KCNQ1(108个)、KCNH2(84个)、SCN5A(19个)、ANK2(1个)、KCNE1(3个)、KCNJ2(8个)、CACNA1C(3个)、AKAP9(1个)、KCNJ5(1个)、SCN4B(1个)。



突变汇总表可扫描二维码查阅。

7 分子诊断在LQTS诊断治疗中的作用及未来的研究方向

现代技术日新月异的进步使得对LQTS患者进行常规基因筛查成为可能。基因检测结果可以帮助医生对患者进行危险分层,进而选择个体化治疗策略。比如,LQT1~3患者在遗传诊断、发生TdP的风险、治疗策略及预后等方面都存在基因型特异的差别。总的来讲,青春期之后女性的QTc比男性长。当QTc<500ms时,<13岁的男性、>13岁的女性LQT1患者及所有女性LQT2患者都有中等风险。QTc≥500ms时,不管哪种基因型都是高风险,尤以携带位于通道跨膜孔区及附近的错义突变时风险最大^[22]。

所有LQTS患者,无论是否有症状,都应首先注意改变生活方式,避免使用引起QT延长的药物(参见www.crediblemeds.org),并且保持正常的电解质平衡,避免呕吐、腹泻等可能引起低钾血症的情况。此外还应避免基因型特异的触发因素,如针对LQT1的竞技运动与紧张和针对LQT2的声音刺激等。 β 受体阻滞剂对LQT1型患者效果最好,LQT2次之。对有症状的LQT3患者可能需要加用 Na^+ 通道阻滞剂。对接受 β 受体阻滞剂后仍反复发作晕厥的LQTS患者,ICD治疗作为IIa类推荐;对QTc>500ms且携带KCNH2或SCN5A致病突变的无症状患者亦建议安装ICD(IIb类推荐)。对于一些高危个体,如QTc>500ms的女性LQT2、JLNS或TS患者可预防性地使用ICD。

使用患者体细胞来源的特异诱导多能干细胞(induced pluripotent stem cells,iPSC)技术进行心肌分化已经被广泛用于LQTS的致病机制研究、药物筛选、组织工程等诸多方面,且所得结果比其他异源表达系统或转基因疾病模型更加接近于患者情况。此外一些新型治疗方案如规律性重复短回文序列簇(Clustered regularly interspaced short palindromic repeats,CRISPR-Cas9)系统基因修复、RNA干扰及过表达载体等,可在iPSC模型基础上进行评估。CRISPR/Cas9是一种精确高效的基因编辑技术,可以由对照iPSC生成等位基因的突变细胞,也可以从遗传上纠正一个突变iPSC,从而消除表观遗传学差异或未知遗传学修饰作用,后者可能会在致病突变的研究中引入表型差异。如Garg等^[23]2018年报道,利用CRISPR/Cas9技术

纠正了LQTS疾病表型而制成了等位基因对照,从而证实一个原来定义为“意义不明变异”其实是能致病的突变。有关LQTS的分子遗传学随着现代技术的进步也在不断更新发展中。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Nader A, Massumi A, Cheng J, et al. Inherited arrhythmic disorders: long QT and Brugada syndromes [J]. *Tex Heart Inst J*, 2007, 34(1): 67-75.
- [2] Priori SG, Blomstrom-Lundqvist C, Mazzanti A, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death; The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology(ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology(AEPC)[J]. *Eur Heart J*, 2015, 36(41): 2793-2867.
- [3] Schwartz PJ, Crotti L, Insolia R. Long-QT syndrome: from genetics to management [J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2012, 5(4): 868-877.
- [4] Nakano Y, Shimizu W. Genetics of long-QT syndrome [J]. *J Hum Genet*, 2016, 61(1): 51-55.
- [5] Wallace E, Howard L, Liu M, et al. Long QT syndrome: genetics and future perspective [J]. *Pediatr Cardiol*, 2019, 40(7): 1419-1430.
- [6] 浦介麟, 张开滋, 李翠兰, 等. 遗传性心律失常[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 137-179.
- [7] 李翠兰, 刘文玲, 高元丰. 先天性与获得性长 QT 综合征诊断治疗现状[J]. *心血管病学进展*, 2021, 42(5): 385-391.
- [8] Wilde AAM, Semsarian C, Márquez MF, et al. European Heart Rhythm Association (EHRA)/Heart Rhythm Society (HRS)/Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS)/Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS) Expert Consensus Statement on the state of genetic testing for cardiac diseases [J]. *Europace*, 2022, 24(8): 1307-1367.
- [9] Bohnen MS, Peng G, Robey SH, et al. Molecular pathophysiology of congenital long QT syndrome [J]. *Physiol Rev*, 2017, 97(1): 89-134.
- [10] Chen L, Kurokawa J, Kass RS. Phosphorylation of the A-kinase-anchoring protein Yotiao contributes to protein kinase A regulation of a heart potassium channel [J]. *J Biol Chem*, 2005, 280: 31347-31352.
- [11] Zhang L, Timothy KW, Vincent GM, et al. Spectrum of ST-T-wave patterns and repolarization parameters in congenital long-QT syndrome: ECG findings identify genotypes [J]. *Circulation*, 2000, 102(23): 2849-2855.
- [12] Giudicessi JR, Ackerman MJ. Genotype-and phenotype-guided management of congenital long QT syndrome [J]. *Curr Probl Cardiol*, 2013, 38(10): 417-455.
- [13] Ono M, Burgess DE, Schroder EA, et al. Long QT syndrome type 2: emerging strategies for correcting class 2 KCNH2 (hERG) mutations and identifying new patients [J]. *Biomolecules*, 2020, 10(8): 1144.
- [14] Roberts JD, Krahn AD, Ackerman MJ, et al. Loss-of-function KCNE2 variants: true monogenic culprits of Long-QT syndrome or proarrhythmic variants requiring secondary provocation? [J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2017, 10(8): e005282.
- [15] Boczek NJ, Gomez-Hurtado N, Ye D, et al. Spectrum and prevalence of CALM1-, CALM2-, and CALM3-encoded calmodulin variants in long QT syndrome and functional characterization of a novel long QT syndrome-associated calmodulin missense variant, E141G [J]. *Circ Cardiovasc Genet*, 2016, 9(2): 136-146.
- [16] Clemens DJ, Tester DJ, Marty I, et al. Phenotype-guided whole genome analysis in a patient with genetically elusive long QT syndrome yields a novel TRDN-encoded triadin pathogenetic substrate for triadin knockout syndrome and reveals a novel primate-specific cardiac TRDN transcript [J]. *Heart Rhythm*, 2020, 17(6): 1017-1024.
- [17] Sarquella-Brugada G, Fernandez-Falgueras A, Cesar S, et al. Pediatric malignant arrhythmias caused by rare homozygous genetic variants in TRDN: a comprehensive interpretation [J]. *Front Pediatr*, 2021, 8: 601708.
- [18] Swayne LA, Murphy NP, Asuri S, et al. Novel variant in the ANK2 membrane-binding domain is associated with Ankyrin-B syndrome and structural heart disease in a first nations population with a high rate of long QT Syndrome [J]. *Circ Cardiovasc Genet*, 2017, 10(1): e001537.
- [19] Pérez-Riera AR, Barbosa-Barros R, Samesina N, et al. Andersen-tawil syndrome: a comprehensive review [J]. *Cardiol Rev*, 2021, 29(4): 165-177.
- [20] Kokunai Y, Nakata T, Furuta M, et al. A Kir3.4 mutation causes Andersen-Tawil syndrome by an inhibitory effect on Kir2.1 [J]. *Neurology*, 2014, 82(12): 1058-1064.
- [21] Yang Y, Yang Y, Liang B, et al. Identification of a Kir3.4 mutation in congenital long QT syndrome [J]. *Am J Hum Genet*, 2010, 86(6): 872-880.
- [22] Aiba T. Recent understanding of clinical sequencing and gene-based risk stratification in inherited primary arrhythmia syndrome [J]. *J Cardiol*, 2019, 73(5): 335-342.
- [23] Garg P, Oikonomopoulos A, Chen H, et al. Genome editing of induced pluripotent stem cells to decipher cardiac channelopathy variant [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 72(1): 62-75.