

· 论著 ·

3 型长 QT 综合征基因突变型与表型关系分析

李翠兰¹ 李旭¹ 郭保静² 王福军³ 梁璐⁴ 蒋勇³ 高元丰⁵ 李蕾¹ 胡大一¹ 刘文玲¹

(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安贞医院小儿心脏中心心内科, 北京 100029; 3. 湘西土家族苗族自治州人民医院心内科, 湖南 吉首 416000; 4. 首都儿科研究所小儿心脏病科, 北京 100020; 5. 首都医科大学附属北京朝阳医院心脏中心, 北京 100020)

【摘要】目的 目前已发现至少 17 个先天性长 QT 综合征(LQTS)亚型,其中 3 型长 QT 综合征(LQT3)检出率为 5%~10%,占第三位。该型人数虽不是很多,但由于症状严重、发生猝死的风险高而备受关注。现探讨中国 LQT3 患者特定突变型与表型的关系。**方法** 共入组 6 例 2001—2014 年诊断为 LQT3 的先证者。用新一代靶向技术和直接测序法或全外显子测序法检测到 *SCN5A* 基因上的突变。对携带特定突变的先证者及其受累亲属进行突变型和表型分析。**结果** 共检出 *SCN5A* 上的 5 个致病突变(V411M、P1332L、F1473S、R1644H 和 delD1790)。表型分析显示,多数先证者具有典型的 LQT3 型心电图(ECG)特点,美西律治疗有效。2 例携带 V411M 突变的无关先证者均表现为窦性心动过速,且不能被 β 受体阻滞剂抑制。携带 P1332L 突变的先证者表现出类似 LQT2 型的 ECG 模式,对美西律敏感。1 例携带 F1473S 突变的患者在出生不久即发生了首次心脏事件,美西律无效,2.5 岁时发生猝死。携带纯合 R1644H 突变的患者 ECG 上表现为基底宽大的倒置 T 波,足量美西律治疗后可使 ECG 完全正常化。另外观察到位于 C 末端的 delD1790 突变引起致死性心脏事件的风险低。**结论** LQT3 患者发生心脏事件的风险与其携带突变位置及是否在出生后第 1 年内有症状有关。这些发现为进一步研究中国人 LQT3 患者的基因突变型与表型关系提供了更多的证据。

【关键词】 3 型长 QT 综合征;*SCN5A* 基因突变;基因型-表型关系

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2023.09.020

Mutation-Specific Genotype-Phenotype Correlations in Long QT Syndrome Type 3

LI Cuilan¹, LI Xu¹, GUO Baojing², WANG Fujun³, LIANG Lu⁴, JIANG Yong³, GAO Yuanfeng⁵, LI Lei¹, HU Dayi¹, LIU Wenling¹
(1. Department of Cardiology, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China; 2. Department of Pediatric Heart Center, Beijing Anzhen Hospital, Capital Medical University, Beijing 100029, China; 3. Department of Cardiology, People's Hospital of Xiangxi Tujia and Miao Autonomous Prefecture, Jishou 416000, Hunan, China; 4. Division of Pediatric Cardiology, Capital Institute of Pediatrics, Beijing 100020, China; 5. Heart Center, Beijing Chaoyang Hospital, Capital Medical University, Beijing 100020, China)

【Abstract】Objective Congenital long QT syndrome type 3 (LQT3), which accounts for 5%~10%, is the third in frequency among 17 currently known forms of congenital long QT syndrome (LQTS). Although the number of patients with this type is not large, it has attracted attention due to its severe symptoms and high risk of sudden death. This study aimed to explore the mutation-specific genotype-phenotype correlations in Chinese patients with LQT3. **Methods** We enrolled six probands with a clinical diagnosis of LQT3 between 2001 and 2014. Mutations in *SCN5A* were identified by direct sequencing and targeted next-generation/whole-exome sequencing. Phenotypes and genotypes of the probands with certain mutations and their affected relatives were evaluated. **Results** Five pathogenic mutations (V411M, P1332L, F1473S, R1644H and delD1790) were identified in *SCN5A*. Phenotype analysis showed that most probands had typical LQT3 electrocardiogram (ECG) patterns and could be protected by mexiletine therapy. The V411M mutation in two unrelated probands might be associated with sinus tachycardia, which could not be suppressed by β -blockers. The proband carrying the P1332L mutation showed an LQT2-like ECG pattern and was sensitive to mexiletine. One patient carrying F1473S who had her first cardiac event in the first year of life, died at the age of 2.5 years. Broad base inverted T waves were observed in the patient carrying the homozygous R1644H missense mutation that was normalized by mexiletine. Additionally, the delD1790 mutation localized in the C-terminus confers a lower risk for life-threatening events. **Conclusion** The risk of cardiac events in LQT3 patients varies according to the location of the mutations and symptoms in the first year of life. This study broadens the genotype-phenotype spectra of LQT3 patients in China. These findings provide more evidences for further

基金项目:国家自然科学基金(81170089)

通信作者:李翠兰, E-mail:13021131693@163.com; 刘文玲, E-mail:wlliu@21cn.com

investigation of the genotype-phenotype relationships in Chinese LQT3 patients.

【Key words】 Long QT syndrome type 3; *SCN5A* gene mutation; Genotype-phenotype correlation

长 QT 综合征(long QT syndrome, LQTS)是一种遗传性离子通道病,以心电图(electrocardiogram, ECG)上 QT 间期延长为特征,严重者可引起晕厥、心搏骤停和猝死,是引起青少年死亡的重要原因。据估计 LQTS 的发病率约为 1/2 000^[1]。至今已发现至少 17 个致病基因^[2],但常见的是前 3 个: *KCNQ1*、*KCNH2* 和 *SCN5A*^[3]。3 个主要亚型中 LQT1 占 30% ~ 35%, LQT2 占 25% ~ 30%, LQT3 占 5% ~ 10%^[4]。

LQT3 型与编码心脏钠离子通道 $\text{Na}_v1.5\alpha$ 亚单位的 *SCN5A* 基因的功能获得性突变相关。人类基因组突变数据库(Human Gene Mutation Database, HGMD)(<http://www.hgmd.cf.ac.uk>)中已经列出的 *SCN5A* 变异有 441 个。已有数项研究^[5-8]证实 3 个主要 LQTS 亚型存在很强的基因型-表型关系,与 LQT1 和 LQT2 相比, LQT3 患者的致死性心脏事件发生率最高^[9]。

SCN5A 基因上的突变可以引起不同的病理生理表型,包括 LQT3、Brugada 综合征和心脏传导异常疾病^[5]。由于参与国际 LQTS 注册的患者中 LQT3 数量相对较少,使得有关 LQT3 患者基因型-表型关系的数据非常有限^[10]。因此,笔者对 6 个携带 *SCN5A* 突变的 LQT3 家系进行了临床表现、ECG 特征和药物治疗效果的分析,旨在进一步探讨中国 LQT3 患者不同基因突变与表型的关系。

1 资料与方法

1.1 研究对象

从参与本组注册研究的 LQTS 患者中选择了 6 例携带 *SCN5A* 突变的 LQT3 先证者(L30、L139、L165、L198、L200 和 L207)。患者的诊断基于 Schwartz 评分

标准^[11],用新一代靶向技术和直接测序法或全外显子组测序检测到 *SCN5A* 基因上的突变。经医院伦理委员会批准,所有患者签署知情同意书。

1.2 研究方法

基于个人和家族史、体格检查和标准 12 导联 ECG 的结果对入选者进行评估。QT 间期选择 ECG 上 II 或 V₅ 导联 3 ~ 5 个连续心跳的平均值进行测量。采用 Bazett 公式计算心率校正的 QT 间期(corrected QT interval, QTc), ECG 参数由两名心脏病学专家评估。详细的病史包括临床表现、心脏事件的触发因素、家族史和对治疗的反应。根据危险分层制定治疗策略。随访期间每 6 ~ 12 个月重复一次 12 导联 ECG 检查。对携带特定突变的先证者及其受累亲属进行突变型和表型分析。

1.3 统计学分析

所有统计分析均采用 SPSS v25.0 软件(IBM, 阿蒙克, 纽约, 美国)进行。连续变量以均值 ± 标准差或中位数(四分位数间距)表示。基于数据分布类型使用配对 *t* 检验或韦尔奇 *t* 检验对连续变量进行比较。*P* 值均来自双侧检验, *P* < 0.05 被认为有统计学意义。

2 结果

在 6 个不相关的家系中发现了 5 个 *SCN5A* 突变(V411M 由两个家系携带, delD1790、R1644H、F1473S 和 P1332L 分别由一个家系携带),见表 1。其中, R1664H 为纯合突变,其他为杂合突变。delD1790 是码内缺失突变,而其他 4 个是错义突变。4 个突变位于钠通道蛋白胞内区域或跨膜片段上,1 个位于通道蛋白的 C 末端区域(图 1)。

表 1 6 例 LQT3 先证者的突变汇总

家系号	核苷酸改变	氨基酸改变	所处位置	突变类型
L200	1231G > A	V411M	D I -S6	杂合
L207	1231G > A	V411M	D I -S6	杂合
L198	3995C > T	P1332L	D III -S4/S5	杂合
L165	4418T > C	F1473S	D III/DIV	杂合
L139	4931G > A	R1644H	D IV -S4	纯合
L30	5468_5470delGAC	delD1790	C-末端	杂合

2.1 L200 和 L207 家系的突变型和临床特征

在 2 例无关先证者(L200 和 L207)身上,发现了同一个 *SCN5A* 上的杂合错义突变 V411M。L200 患者是 1 例 13 岁女孩,QTc 为 558 ms,在 8 岁时首次出现晕厥,此后反复发作。12 导联 ECG 显示,静息时有窦性心动过速,这在 LQT3 中不太常见。口服美西律

[7.14 mg/(kg·d)]和美托洛尔缓释片(71.25 mg/d)治疗,在随访期间仍有晕厥发作,大概每年两次。24 小时动态 ECG 显示平均心率和峰值心率分别为 85 次/min 和 140 次/min。美西律剂量随后增加到 9.52 mg/(kg·d),最近半年没有发生心脏事件。

L207 患者是 1 例 10 岁男孩,6 岁开始晕厥发作,

被诊断为 LQTS, QTc 为 640 ms。24 小时动态 ECG 也显示窦性心动过速,平均心率为 104 次/min,峰值心率为 143 次/min。开始普萘洛尔治疗,仍有晕厥复发。基因筛查发现突变后,改为美西律[6.98 mg/(kg·d)]、普萘洛尔[0.83~1.81 mg/(kg·d)]和钾/镁补充剂治疗。24 小时动态 ECG 上显示平均心率和峰值心率分别为 84 次/min 和 121 次/min,12 导联 ECG 的 QTc 为 494 ms。在随访期间平均每年发作两次晕厥,随年龄增加逐渐减少。普萘洛尔剂量调整为 2.11 mg/(kg·d),最近 1 年内未发生心脏事件。

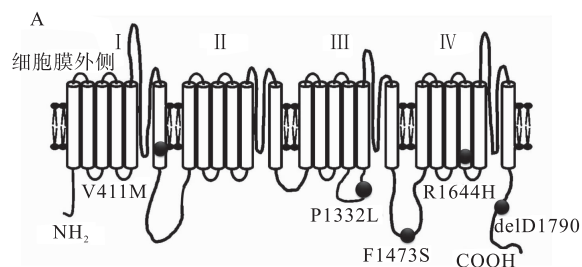


图1 SCN5A 通道拓扑结构及 LQT3 各个突变所处位置

2.2 L198 家系的突变型和临床特征

先证者 L198 是 1 例 7 岁男孩,有反复晕厥病史,主要由情绪压力或体育锻炼引发,5 岁首发晕厥。12 导联 ECG 显示类似 LQT2 型模式(低振幅顿挫 T 波),QTc 最大为 534 ms。病史记录有室性心动过速发生。KCNH2 基因检测结果阴性,随后在 SCN5A 上发现了致病突变 P1332L 突变。利多卡因试验结果阳性,遂开始美西律[8.0 mg/(kg·d)]和普萘洛尔[2.5 mg/(kg·d)]治疗,治疗 6 周后 QTc 显著缩短(478 ms)。在随后的 3 年随访中,患者口服美西律和普萘洛尔治疗,未发生心脏事件。

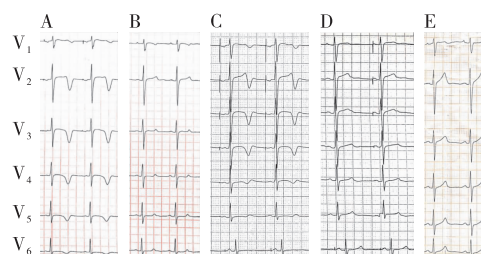
2.3 L165 家系的突变型和临床特征

先证者 L165 是 1 例通过体外受精方式受孕出生的 9 月龄女孩。因反复夜间晕厥而首次住院,12 导联 ECG 上 QTc 为 640 ms,在动态 ECG 上记录到尖端扭转型室性心动过速(torsade de pointes, TdP)。全基因检测结果提示患者携带一个新发 SCN5A 错义突变(F1473S)。服用美西律[12.5 mg/(kg·d)]和普萘洛尔[2.5 mg/(kg·d)]后,患者仍每月出现 1~2 次晕厥,并伴有 TdP 反复发作。连续 ECG 记录的 QTc 范围为 461~575 ms。美西律剂量调整为 15.6 mg/(kg·d),仍未能控制心脏事件发作,在 2.5 岁时因电风暴而死亡。

2.4 L139 家系的突变型和临床特征

先证者 L139 为 1 例 8 岁男童,既往有晕厥发作史。从 1 岁开始,该患者在睡眠或休息时出现心脏事件,ECG 上有顿挫或倒置 T 波,有明显的晕厥家族史

(祖母和妹妹都有因情绪引起的晕厥发作)。随访期间,患者的姐姐 13 岁时在睡眠中发生了猝死。根据 ECG 特点,开始时怀疑患者是 LQT2 型,但 KCNH2 基因检测结果阴性。患者服用普萘洛尔(后改为美托洛尔缓释片)联合起搏器(AAI 模式)以预防因心动过缓引起的 TdP。后来通过全外显子组测序,鉴定出一个 SCN5A 基因上的纯合错义突变 R1644H。利多卡因试验显示心前导联的倒置 T 波明显改善(图 2),QTc 由 532 ms 缩短至 445 ms(利多卡因给药后 5 min),提示利多卡因试验结果阳性。据此,用美西律代替 β 受体阻滞剂,美西律[8.45 mg/(kg·d)]可将 QTc 从开始时的 536 ms 缩短到 9 个月随访时的 421 ms。在 1 年的随访中,患者没有发生任何心脏事件,ECG 也基本正常。



注:A 图为利多卡因试验前 ECG 上心前区导联倒置 T 波,B 图为利多卡因试验后 3 min T 波异常明显改善,C~E 图为美西律治疗后 2 周、6 周和 9 个月后 T 波异常的进行性改善。

图2 先证者 L139 的 V₁~V₆ 导联 ECG

2.5 L30 家系的突变型和临床特征

先证者 L30 为 1 例 23 岁女性,表现为心悸和 QTc 延长(522 ms)。其母也有同样症状,ECG 显示 T-U 复合波。基因筛查在 SCN5A 上发现了一个码内缺失杂合突变 c. 5468_5470delGAC (p. 1790delAsp),简写 delD1790。由于患者无症状,故未给予药物治疗。随访 20 年无晕厥,但 QTc 仍延长(515 ms)。

本研究入选 6 例 LQT3 患者(3 男/3 女),中位年龄 7.5 岁(9 月龄~23 岁)。首次心脏事件发生时的中位年龄 5.5 岁(9 月龄~22 岁)。入组前,5 例患者有症状(3 例晕厥,2 例记录到 TdP)。心脏事件常在休息或睡眠时发生。平均 QTc 为(571±55)ms。在 4 例患者中观察到典型的 LQT3 型的 ECG 模式,而携带 P1332L 或 R1644H 突变患者的 ECG 模式与 LQT2 相似(图 3)。携带 V411M 突变的患者有窦性心动过速。治疗方案包括 β 受体阻滞剂、美西律和/或心脏起搏器。6 例患者随访 11 年(7~20 年)。5 例患者至少在过去半年内无心脏事件发生,平均 QTc 为(468±34)ms,与基础 QTc 相比显著缩短($P=0.01$),F1473S 突变患者死于电风暴,delD1790 患者从未发生晕厥。6 例患

者临床特征汇总见表 2。

表 2 6 例 LQT3 患者的临床特征

家系号	性别	首发心脏事件的年龄	基础 QTc/ms	末次随访 QTc/ms	现在治疗药物	晕厥频率/(次·年 ⁻¹)	
						干预前	干预后
L200	女	8 岁	558	444	美西律、β 受体阻滞剂	0~1	2
L207	男	6 岁	640	494	美西律、β 受体阻滞剂	3~4	2
L198	男	5 岁	534	478	美西律、β 受体阻滞剂	1~2	0
L165*	女	9 月龄	640	460*	2.5 岁时猝死	1~2	—
L139	男	1 岁	532	421	美西律、AAI 起搏	1~2	0
L30	女	22 岁	522	515	无	0	0

注：* 表示 L165 先证者在随访期间因电风暴死亡。

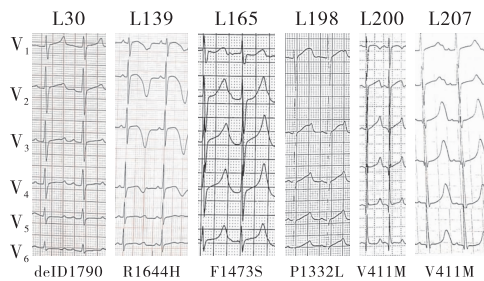


图 3 6 例 LQT3 先证者的 V₁~V₆ 导联 ECG

3 讨论

LQT3 是一种罕见的 LQTS 亚型,多数临床症状严重,但限于病例数少,相关报道并不多。本研究选取了 6 例携带 *SCN5A* 基因突变的 LQTS 家系,比较了临床表现、病程、治疗方案和遗传特征,发现 LQT3 患者发生心脏事件的风险随突变所处位置和首发症状出现的年龄而不同。这些发现拓宽了中国 LQT3 患者的基因型-表型谱,也提示对 LQT3 这种恶性亚型采取危险分层和积极治疗的重要性。

SCN5A 通道是由 4 个同源结构域组成的跨膜蛋白,每个结构域包含 6 个跨膜片段(S1~S6)。LQT3 相关变异多数位于跨膜结构域的 DⅢ/DⅣ连接区域和 S3-S5/6 片段^[12]。本研究在 6 例 LQT3 先证者身上发现了 5 个不同的突变,其中 4 个在上述结构域,1 个在 C 末端。在两个无关家庭中均发现了 V411M 突变,提示 V411M 可能是引起 LQT3 的热点突变。

V411M 突变位于 Na_v1.5 通道的 S5-S6 孔区(图 1)。既往研究^[13]提示,孔区突变发生致死性心律失常事件的风险比其他突变高得多。此外, Yokoyama 等^[14]报告,当先证者携带孔区变异时,美西律可能无法防止其发生心脏事件,尽管可以将 QTc 缩短到正常范围。与此类似,两个携带该突变的先证者在服用美西律后 QTc 缩短,但仍出现晕厥。LQT3 患者经常表现为静息时心动过缓^[15],但 V411M 携带者即使在开始使用 β 受体阻滞剂后也会出现窦性心动过速^[14,16]。本研究结果与这些观察结果一致,表明这些效应可能

是突变特异性的。

已有研究^[17-18]发现,LQT3 的 ECG 特征为晚发、尖峰或双相 T 波,除 2 例分别携带 P1332L 和 R1644H 突变的患者外,本研究大多数突变携带者都有上述特征。P1332L 和 R1644H 携带者表现出不典型的 ECG 模式,与 LQT2 模式不易区分,因此建议临床医生不要仅局限于根据 ECG 特点来寻找靶向突变。

P1332L 突变位于 DⅢ结构域的 S4-S5 连接(图 1)。有研究证明,P1332L 在体外试验中显示出电流衰变的时间延迟,这与携带该突变的 LQTS 患者表型一致^[19-20]。有趣的是,本研究的先证者在 ECG 上显示出在 LQT2 患者中最常见的顿挫 T 波。Zareba^[21]强调,年龄是影响 LQTS 基因突变对应 ECG 表现的因素之一。LQTS 患儿的特征性 ECG 表现低于成人。鉴于 LQT1 和 LQT3 患儿的顿挫 T 波非常常见,不宜根据 T 波切迹来区分儿童 LQT2 型与其他亚型。多项研究^[19,22-23]表明 P1332L 是一个美西律敏感突变。本研究中携带该突变的患者对美西律治疗有效,与前述研究结果一致。

F1473S 突变位于 DⅢ-DⅣ胞内连接环上(图 1)。F1473S 通过增加持续钠电流和钠窗电流机制导致 LQT3 患者的 QT 间期延长^[24]。该突变的功能研究显示,美西律不能降低持续钠电流,同时增加峰值电流。在计算机模拟研究中,通过将实验获得的数据引入到模型来评估美西律对动作电位的影响,显示钠窗电流的重新激活,延长了动作电位^[24]。然而,潜在的机制仍然未知。免疫染色显示美西律增加了突变通道在细胞膜表面的表达。膜定位改善可能在这种机制中发挥作用。先前的一项研究^[25]发现,Na_v1.5 第三结构域电压敏感区域(DⅢ-VSD)的激活与美西律对通道的抑制之间存在很强的相关性。F1473S 位于 DⅢ-DⅣ胞内连接环上,突变可能会改变电压敏感区的动力学和对美西律的反应。对上述研究^[24]中的患者,美西律不仅未能改善症状,还可能恶化临床状态,导致

院内死亡。本研究中携带相同突变患者尽管使用了足量的美西律和普萘洛尔联合治疗,在随访期间仍发生了死亡,原因可能与之相同。

R1644H 突变位于 DIV-S4 跨膜片段细胞内表面。功能研究^[26-27]表明,该突变会损害快钠通道的失活,引起持续的非失活钠电流。有趣的是,携带这种突变的 LQT3 患者表现为基底部宽大的倒置 T 波,这并不是典型 LQT3 的特点。这种差异背后的机制可能是等位基因累加效应或遗传修饰因子(尚未知)。此外,美西律似乎可以很好地平衡 R1644H 突变的内向电流^[28],正像在本研究患者中观察到的美西律可以使患者的 ECG 完全正常化(图 3)。

delD1790 突变位于 C 末端(图 1)。C 末端突变与较低的心脏事件频率相关^[6]。在本研究的患者中也观察到了类似的现象。

最近有研究^[29]表明,部分婴儿猝死综合征是由 LQTS 引起的。发病年龄与致死性心律失常的风险有关。通过对胎儿心电图综合数据的回顾,提示有一种 LQT3 引起的胎儿严重表型,死亡率很高^[30]。Horigome 等^[31]基于新生儿样本的研究表明,LQTS 的 3 个主要亚型中表现为早发恶性 LQTS 的多为 LQT2 和 LQT3 患者,而最易发生致死性心律失常的年龄段为 0~2 日龄。另一项分析了 33 例 LQT3 患者的报告^[32]也提示,那些在出生后第 1 年就发生心脏事件的人比无症状的人风险更高。本研究中有 1 例死亡,患者在婴儿期即有致死性心律失常发生,提示对这些特别恶性的 LQT3 亚型应实施积极的治疗策略。

4 局限性

由于疾病的罕见性,本研究中先证者有 6 例,有关基因型-表型关系的结果需要在更大的家系以及更多的患者中去进一步确认。与其他类似的临床遗传学研究类似,笔者也未对突变进行功能验证研究。尽管存在这些局限性,笔者的数据仍表明 LQT3 患者的特定基因突变与表型存在相关性。

5 结论

在大多数基因检测阳性的 LQT3 患者中观察到典型的 LQT3 型 ECG ST-T 波模式。美西律对预防大多数 LQT3 患者致死性心律失常都非常有效。V411M 突变与窦性心动过速有关,并且可能是热点突变位点。携带 P1332L 突变的 LQT3 患者表现出类似 LQT2 型 ECG 模式,对美西律治疗敏感。携带 F1473S 突变的患者在出生后第 1 年即发生心脏事件,2.5 岁时发生猝死。在携带 R1644H 纯合错义突变的患者中,观察到基底部宽大的倒置 T 波,美西律可使这种 ECG 正常化。位于 C 末端的 delD1790 突变引起致死性心脏事件的风险较

低。LQT3 患者发生心脏事件的风险随突变所处位置和首发症状出现的年龄而不同,对那些特别恶性的 LQT3 亚型在危险分层后应实施积极的干预策略。

致谢 感谢仇晓亮(现在美国耶鲁大学医学院附属医院工作)在读硕士研究生期间参与本研究的部分患者调查及基因筛查工作

参考文献

- [1] Schwartz PJ, Stramba-Badiale M, Crotti L, et al. Prevalence of the congenital long-QT syndrome[J]. *Circulation*, 2009, 120(18): 1761-1767.
- [2] 李翠兰,高元丰,刘文玲. 长 QT 综合征分子遗传学进展及国人基因变异汇总[J]. *临床心血管病杂志*, 2023, 39(3): 176-181.
- [3] Gibbs C, Thalamus J, Tveten K, et al. Genetic and phenotypic characterization of community hospital patients with QT prolongation[J]. *J Am Heart Assoc*, 2018, 7(16): e009706.
- [4] Wallace E, Howard L, Liu M, et al. Long QT syndrome: genetics and future perspective[J]. *Pediatr Cardiol*, 2019, 40(7): 1419-1430.
- [5] Wilde AAM, Amin A. Channelopathies, genetic testing and risk stratification[J]. *Int J Cardiol*, 2017, 237: 53-55.
- [6] Baruteau AE, Kyndt F, Behr ER, et al. SCN5A mutations in 442 neonates and children: genotype-phenotype correlation and identification of higher-risk subgroups[J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(31): 2879-2887.
- [7] 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.
- [8] Li G, Zhang L. The role of mexiletine in the management of long QT syndrome[J]. *J Electrocardiol*, 2018, 51(6): 1061-1065.
- [9] Zareba W, Moss AJ, Locati EH, et al. Modulating effects of age and gender on the clinical course of long QT syndrome by genotype[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2003, 42(1): 103-109.
- [10] Zimmer T, Surber R. SCN5A channelopathies—An update on mutations and mechanisms[J]. *Prog Biophys Mol Biol*, 2008, 98(2-3): 120-136.
- [11] Schwartz PJ, Moss AJ, Vincent GM, et al. Diagnostic criteria for the long QT syndrome. An update[J]. *Circulation*, 1993, 88(2): 782-784.
- [12] Kapplinger JD, Giudicessi JR, Ye D, et al. Enhanced classification of Brugada syndrome-associated and long-QT syndrome-associated genetic variants in the SCN5A-encoded Na_v1.5 cardiac sodium channel[J]. *Circ Cardiovasc Genet*, 2015, 8(4): 582-595.
- [13] Shimizu W, Makimoto H, Yamagata K, et al. Association of genetic and clinical aspects of congenital long QT syndrome with life-threatening arrhythmias in Japanese patients[J]. *JAMA Cardiol*, 2019, 4(3): 246-254.
- [14] Yokoyama Y, Aiba T, Ueda N, et al. Subcutaneous and transvenous implantable cardioverter defibrillator in high-risk long-QT syndrome type 3 associated with Val411Met mutation in SCN5A[J]. *J Cardiol Cases*, 2020, 22(5): 238-241.
- [15] Wilde AAM, Amin AS. Clinical spectrum of SCN5A mutations: long QT syndrome, Brugada syndrome, and cardiomyopathy[J]. *JACC Clin Electrophysiol*, 2018, 4(5): 569-579.
- [16] Blich M, Khoury A, Suleiman M, et al. Specific therapy based on the genotype in a malignant form of long QT3, carrying the V411M mutation[J]. *Int Heart J*, 2019, 60(4): 979-982.
- [17] Pérez-Riera AR, Barbosa-Barros R, Daminiello Raimundo R, et al. The congenital long QT syndrome type 3: an update[J]. *Indian Pacing Electrophysiol J*, 2018, 18(1): 25-35.
- [18] El-Sherif N, Turitto G, Boutjdir M. Congenital long QT syndrome and torsade de pointes[J]. *Ann Noninvasive Electrocardiol*, 2017, 22(6): e12481.

(下转第 864 页)

- cervical ganglia[J]. *Neurochem Int*, 2010, 56(8):984-990.
- [6] Pijacka W, Moraes DJ, Ratcliffe LE, et al. Purinergic receptors in the carotid body as a new drug target for controlling hypertension[J]. *Nat Med*, 2016, 22(10):1151-1159.
- [7] Xue Q, Wang R, Wang L, et al. Downregulating the P2X3 receptor in the carotid body to reduce blood pressure via acoustic gene delivery in canines[J]. *Transl Res*, 2021, 227:30-41.
- [8] Ye T, Zhang C, Wu G, et al. Pinocembrin decreases ventricular fibrillation susceptibility in a rat model of depression[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11:547966.
- [9] Ye T, Zhang C, Wu G, et al. Pinocembrin attenuates autonomic dysfunction and atrial fibrillation susceptibility via inhibition of the NF- κ B/TNF- α pathway in a rat model of myocardial infarction[J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 77:105926.
- [10] 曹克将, 陈明龙, 江洪, 等. 室性心律失常中国专家共识[J]. *中国心脏起搏与心电生理杂志*, 2016, 30(4):283-325.
- [11] 杨眉, 李毅刚. 心肌梗死后心室颤动的发生机制[J]. *中国心脏起搏与心电生理杂志*, 2009, 23(5):453-455.
- [12] Jiang H, Hu X, Lu Z, et al. Effects of sympathetic nerve stimulation on ischemia-induced ventricular arrhythmias by modulating connexin43 in rats[J]. *Arch Med Res*, 2008, 39(7):647-654.
- [13] Hoffmann BA, Steven D, Willems S, et al. Renal sympathetic denervation as an adjunct to catheter ablation for the treatment of ventricular electrical storm in the setting of acute myocardial infarction[J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2013, 24(12):E21.
- [14] Tao B, Liu Z, Wei F, et al. Over-expression of Kv4.3 gene reverses cardiac remodeling and transient-outward K⁺ current (I_{to}) reduction via CaMKII inhibition in myocardial infarction[J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 132:110896.
- [15] Ma S, Ma J, Mai X, et al. Danqi soft capsule prevents infarct border zone remodelling and reduces susceptibility to ventricular arrhythmias in post-myocardial infarction rats[J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(8):5454-5465.
- [16] Wang J, Xia Y, Lu A, et al. Cardiomyocyte-specific deletion of β -catenin protects mouse hearts from ventricular arrhythmias after myocardial infarction[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1):17722.
- [17] Wang HJ, Wang W, Cornish KG, et al. Cardiac sympathetic afferent denervation attenuates cardiac remodeling and improves cardiovascular dysfunction in rats with heart failure[J]. *Hypertension*, 2014, 64(4):745-755.
- [18] Sheng X, Dan Y, Dai B, et al. Knockdown the P2X3 receptor in the stellate ganglia of rats relieved the diabetic cardiac autonomic neuropathy[J]. *Neurochem Int*, 2018, 120:206-212.
- [19] Xu X, Liu B, Yang J, et al. Glucokinase in stellate ganglia cooperates with P2X3 receptor to develop cardiac sympathetic neuropathy in type 2 diabetes rats[J]. *Brain Res Bull*, 2020, 165:290-297.
- [20] Wan F, Li G, Liu S, et al. P2X2/3 receptor activity of rat nodose ganglion neurons contributing to myocardial ischemic nociceptive signaling[J]. *Auton Neurosci*, 2010, 158(1-2):58-64.
- [21] Wang Y, Li G, Liang S, et al. Role of P2X3 receptor in myocardial ischemia injury and nociceptive sensory transmission[J]. *Auton Neurosci*, 2008, 139(1-2):30-37.
- [22] Lataro RM, Moraes DJA, Gava FN, et al. P2X3 receptor antagonism attenuates the progression of heart failure[J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1):1725.
- [23] Xu B, Xu H, Cao H, et al. Intermedin improves cardiac function and sympathetic neural remodeling in a rat model of post myocardial infarction heart failure[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(2):1723-1730.
- [24] Zhou M, Liu Y, He Y, et al. Selective chemical ablation of transient receptor potential vanilloid 1 expressing neurons in the left stellate ganglion protects against ischemia-induced ventricular arrhythmias in dogs[J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 120:109500.

收稿日期:2023-04-24

(上接第 857 页)

- [19] Ruan Y, Liu N, Bloise R, et al. Gating properties of SCN5A mutations and the response to mexiletine in long-QT syndrome type 3 patients[J]. *Circulation*, 2007, 116(10):1137-1144.
- [20] Liu J, Bayer JD, Aschar-Sobbi R, et al. Complex interactions in a novel SCN5A compound mutation associated with long QT and Brugada syndrome: implications for Na⁺ channel blocking pharmacotherapy for de novo conduction disease[J]. *PLoS One*, 2018, 13(5):e0197273.
- [21] Zareba W. Genotype-specific ECG patterns in long QT syndrome[J]. *J Electrocardiol*, 2006, 39(4 suppl):S101-S106.
- [22] Schulze-Bahr E, Fenge H, Eitzrodt D, et al. Long QT syndrome and life threatening arrhythmia in a newborn: molecular diagnosis and treatment response[J]. *Heart*, 2004, 90(1):13-16.
- [23] Kehl HG, Haverkamp W, Rellensmann G, et al. Images in cardiovascular medicine. Life-threatening neonatal arrhythmia: successful treatment and confirmation of clinically suspected extreme long QT-syndrome-3[J]. *Circulation*, 2004, 109(18):e205-206.
- [24] Ruan Y, Denegri M, Liu N, et al. Trafficking defects and gating abnormalities of a novel SCN5A mutation question gene-specific therapy in long QT syndrome type 3[J]. *Circ Res*, 2010, 106(8):1374-1383.
- [25] Zhu W, Mazzanti A, Voelker TL, et al. Predicting patient response to the antiarrhythmic mexiletine based on genetic variation[J]. *Circ Res*, 2019, 124(4):539-552.
- [26] Wang DW, Yazawa K, George AL Jr, et al. Characterization of human cardiac Na⁺ channel mutations in the congenital long QT syndrome[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1996, 93(23):13200-13205.
- [27] Nieto-Marín P, Jiménez-Jáimez J, Tinaquero D, et al. Digenic heterozygosity in SCN5A and CACNA1C explains the variable expressivity of the long QT phenotype in a Spanish family[J]. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, 2019, 72(4):324-332.
- [28] Malan D, Zhang M, Stallmeyer B, et al. Human iPS cell model of type 3 long QT syndrome recapitulates drug-based phenotype correction[J]. *Basic Res Cardiol*, 2016, 111(2):14.
- [29] Murphy LL, Moon-Grady AJ, Cuneo BF, et al. Developmentally regulated SCN5A splice variant potentiates dysfunction of a novel mutation associated with severe fetal arrhythmia[J]. *Heart Rhythm*, 2012, 9(4):590-597.
- [30] Moore JP, Gallotti RG, Shannon KM, et al. Genotype predicts outcomes in fetuses and neonates with severe congenital long QT syndrome[J]. *JACC Clin Electrophysiol*, 2020, 6(12):1561-1570.
- [31] Horigome H, Nagashima M, Sumitomo N, et al. Clinical characteristics and genetic background of congenital long-QT syndrome diagnosed in fetal, neonatal, and infantile life: a nationwide questionnaire survey in Japan[J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2010, 3(1):10-17.
- [32] Schwartz PJ, Spazzolini C, Crotti L. All LQTS patients need an ICD: true or false? [J]. *Heart Rhythm*, 2009, 6(1):113-120.

收稿日期:2023-06-21