

阵发性室上性心动过速分子遗传学研究进展

余飞¹ 姚亚丽^{1,2} 陈建淑²

(1. 兰州大学第一临床医学院, 甘肃 兰州 730000; 2. 兰州大学第一医院心脏中心, 甘肃 兰州 730000)

【摘要】阵发性室上性心动过速是临床上一种常见的心律失常,分为散发性和遗传性,而后的遗传机制目前尚不清楚。现主要介绍阵发性室上性心动过速分子遗传学研究进展。

【关键词】阵发性室上性心动过速;房室结折返性心动过速;预激综合征;基因;遗传

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.02.013

Molecular Genetics of Paroxysmal Supraventricular Tachycardia

YU Fei¹, YAO Yali^{1,2}, CHEN Jianshu

(1. The First Clinical Medical College, Lanzhou University, Lanzhou 730000, Gansu, China; 2. Heart Centre, The First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, Gansu, China)

【Abstract】Paroxysmal supraventricular tachycardia is a common clinical arrhythmia, which is divided into sporadic and hereditary, but the genetic mechanism of the latter is not clear. This paper mainly introduces the progress of molecular genetics of paroxysmal supraventricular tachycardia.

【Key words】Paroxysmal supraventricular tachycardia; Atrioventricular node reentrant tachycardia; Preexcitation syndrome; Genetic; Heredity

阵发性室上性心动过速(paroxysmal supraventricular tachycardia, PSVT)大多数心电图表现为 QRS 波群形态正常,RR 间期规则的快速心律,大部分室上性心动过速主要是由于折返机制的形成,而房室结折返性心动过速(atrioventricular nodal reentrant tachycardia, AVNRT)和房室折返性心动过速(atrioventricular reentrant tachycardia, AVRT)的发生率占到 90% 以上^[1]。按美国威斯康星州的 Marshfield 流行病学调查区的资料显示,PSVT 的发病率为每年 36/10 万,每年大约有 89 000 个新病例和 570 000 人患 PSVT^[2]。临床表现主要包括室上性心动过速(38%)、心悸(22%)、胸痛(5%)、晕厥(4%)、心房颤动(4%)和心脏性猝死(0.2%)^[3]。其中在家族性 AVNRT 和 AVRT 患者中,常常合并心肌病、传导系统异常疾病和心肌肥厚,严重者会出现严重的室性心动过速和心力衰竭,因此对 PSVT 基因方面研究的不断深入,对 PSVT 的诊断、治疗和预后具有重要的意义。

1 AVNRT

1.1 AVNRT 的发病机制

房室结是位于右心房后下部的心内膜下结构,位于冠状窦口的后方、Todaro 腱的上方和三尖瓣隔环的前方的一个解剖区域内。AVNRT 主要是由于房室结

内存在传导速度及不应期截然不同的两条径路,一条为快径路,其传导速度快,不应期长;另一条为慢径路,其传导速度慢,不应期短。当房性期前收缩使心房除极下传时,房室结快径路较早地进入有效不应期不能下传,激动只能沿慢径路下传,同时又沿快径路逆传至慢径路并逆向激动心房,最终形成折返。由于激动逆向传导和前向传导的速度及方向可能相同,也可能不同,所以 AVNRT 主要分为慢快型(90%)、快慢型(5%~10%)和慢慢型(1%~5%),其中慢快型占到了绝大多数^[4]。

1.2 AVNRT 遗传学特点

国内外对 AVNRT 的家族进行了相关研究,其研究结果发现 AVNRT 具有遗传学特征,且这种遗传模式多为常染色显性遗传,Hayes 等^[5]在 2001 年报道了 6 例家族性 AVNRT,其中在 3 例家庭中,其先证者及其女儿同时患有 AVNRT,提出 AVNRT 可能与常染色体显性遗传有关。Namgung 等^[6]报道了 1 例母亲与儿子同时患有 AVNRT,并最终经过射频导管消融术后痊愈,也指出了 AVNRT 具有遗传性。Barake 等^[7]报道了 1 例同卵双胞胎患有 AVNRT,也证实了 AVNRT 具有遗传性。2015 年,Stec 等^[8]报道了世界上最大的家

族性 AVNRT,其先证者、先证者的两个姐妹及其女儿,还有表妹都患有 AVNRT,进一步说明 AVNRT 具有家族聚集性。2017 年,Michowitz 等^[9]研究发现,在接受射频导管消融术的患者中,家族性 AVNRT 的患病率较高,其患病率为 127/10 000 (95% CI 82 ~ 196/10 000),对于 AVNRT 患者,其一级亲属的患病率是普通人群的 3.6 倍。总之,这些研究都进一步表明,家族性 AVNRT 具有一定的遗传学特征,且具有家族聚集性、发病年龄早和缺乏心脏结构改变的特点。

1.3 AVNRT 发病的分子机制研究

Podliesna 等^[10]对 3 个独立的 PSVT 家庭成员进行基因方面的研究,这些家庭成员有或无传导阻滞、扩张型心肌病以及猝死相关疾病,研究发现,这 3 个家系患病者 TNNI3K 基因中有相同的基因突变 (c. 2302G > A, p. Glu768Lys),其基因突变导致肌钙蛋白 I 相互作用激酶活性增强,指出了该基因的突变与家族性室上性心动过速、传导阻滞和扩张型心肌病有关。Hasdemir 等^[11]研究发现 AVNRT 可能与 Brugada 综合征相关,其筛选出 17 例同时患有 AVNRT 及隐匿性的 Brugada 综合征患者,通过对其进行相关基因分析,结果发现,13 例中有 10 例存在影响钠离子功能的基因突变 (如 SCN5A、SCN10A、SCN1B、GPD1L、PKP2 和 HEY2),这些基因的突变可能导致钠离子功能兴奋性降低,从而导致房室结传导通路的阻断和折返激动的发生。Andreasen 等^[12]研究 AVNRT 与基因的关系,其选取了 298 例 AVNRT 的患者,对 PR 间期和其他心律失常有关的 67 个基因进行测序,研究发现 26.4% 患者有影响钠离子通道的一个或多个基因突变,其中通道相关基因 (如 SCN5A、SCN1B、SCN5A 和 SCN1B) 的突变可能导致钠离子功能的丧失,同时,19% 的患者有影响钙离子内流的基因突变 (RYS2、RYS3、CACNB2 和 CACNAID),一部分患者还有 HCN1-4 基因的突变。研究还发现,在 6 例家族性 AVNRT 的家庭中,其中在 1 例家庭中,其先证者及其妹妹都存在 SCN5A (c. 6010T > C, p. Phe2004Leu) 和 SCN4A (c. 2623C > T, p. Pro875Ser) 基因突变,而其母亲发现有 SCN4A 突变,而在另 1 例家庭中,其先证者及其母亲都存在 CAV3 (c. 233C > T, p. Thr78Met) 基因突变。总之,这些相关的研究都进一步说明了 AVNRT 可能与钠离子、钙离子通道及其他离子通道基因异常突变有关。

2 AVRT

2.1 AVRT 的发病机制

AVRT 的发生主要由于心房与心室存在房室旁路,即 Kent 束,可分为显性房室旁路与隐匿性房室旁路,旁路跨在二尖瓣或三尖瓣环的心内膜和心外膜间,近端搭

在心房肌,远端附着在心室肌,形成房室间短路^[13]。当发生 AVRT 时,房室结传导速度慢,不应期短,旁路传导速度快,不应期长,根据房室结及旁路传导的速度及方向不同,可分为顺向型 AVRT 和逆向型 AVRT。其中顺向 AVRT 约占 AVRT 发作的 90% ~ 95%,显性的 AVRT 在心电图上多表现为预激综合征,又称 Wolff-Parkinson-White syndrome (WPW 综合征)^[2]。

2.2 AVRT 的遗传学特点

随着分子遗传学的不断发展,国内外关于预激综合征在遗传方面的研究不断深入,其大量研究结果发现,预激综合征遗传学特征为常染色体显性遗传,其一级亲属的患病率为 3.4%,1944 年 Ohnell 首次报道了 2 例家族性预激综合征,并证实了房室旁道的存在,此后越来越多的人开始研究家族性预激综合征。1982 年 Chia 等报道了 1 例家族性预激综合征,并认为是一种常染色体显性遗传。刘子荣等^[14]报道了 5 例不同旁道家族性预激综合征,也进一步证实了家族性预激综合征是一种常染色体显性遗传疾病。

2.3 AVRT 发病的分子机制研究

MacRae 等^[15]研究了 1 个三代共 43 人的家族性肥厚型心肌病合并预激综合征的家族,发现其有共同的致病基因且位于染色体 7p3D7s688-D7S483 之间,这项研究为预激综合征的遗传学研究奠定了基础。Gollob 等^[16]研究了两个家族性预激综合征的致病基因,其研究发现致病基因 PRKAG2 位于常染色体 7p3,PRKAG2 基因编码腺苷酸活化蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK) $\gamma 2$ 调节亚单位。通过基因测序发现 PRKAG2 cDNA 序列的第 995 位核苷酸发生了错义突变 (腺嘌呤替代鸟嘌呤),这种突变可能会导致心脏内下游底物磷酸化的改变,通过对该基因的研究对于鉴别和治疗预激综合征具有重要的意义。Bobkowski 等^[17]报道了 1 例 7 岁儿童患有肥厚型心肌病和预激综合征,通过基因测序发现 MYH7 (β -肌球蛋白重链) 基因 (c. 9123C > T, p. Arg453Cys) 突变。Lalani 等^[18]研究 5 例 20p12.3 缺失的患者,发现有 4 例患有预激综合征,且伴有骨形态发生蛋白-2 基因的缺失,从而说明骨形态发生蛋白-2 可能与预激综合征的发生有关。Bowles 等^[19]通过对 1 例家族性预激综合征成员的外显子进行测序,结果发现,其患病者中肌球蛋白重链 (MYH6 c. 5653G > A, p. Glu1885Lys) 发生了突变。Xie 等^[20]通过研究家族性预激综合征患者发现 PRKAG2 中的 H530R 发生突变,通过将 H530R PRKAG2 基因转入到小鼠,其结果发现小鼠出现不同程度的心室肥大及糖原储存,通过利用腺病毒-9 和 CRISPR/Cas9 基因编辑系统来破坏编码 H530R 的突变体 PRKAG2 等位基因,结果发现单次注射

AAV9-Cas9/sgRNA 可有效逆转小鼠的心肌肥厚和糖原储存。胡铂等^[21]通过对预激综合征的分子遗传学的相关研究进行了论述总结,进一步说明了家族性预激综合征与相关基因突变有关。Vaughan 等^[22]研究关于散发性预激综合征与 PRKAG2 是否有关,通过对 109 例散发的预激综合征患者进行基因测序,结果发现,散发的预激综合征无 PRKAG2 基因突变,但并不排除其他 AMPK 亚单位基因可能发生突变,进而调节 AMP 激酶活性,从而导致散发性预激综合征旁路的形成。Weng 等^[23]对 97 例预激综合征患者进行相关基因研究发现,散发性预激综合征患者与 PRKAG3-230 基因突变有关,进一步说明其他的 AMPK 亚单位基因发生突变导致糖原累积,进而使预激综合征旁路形成,与此同时,对于其他的 AMPK 亚单位基因还在进一步研究中。综上所述,家族性预激综合征与 PRKAG2 基因突变相关,然而这个基因的突变只解释了预激综合征的一小部分,目前仍不断有研究发现其他基因突变与家族性预激综合征有关,而对于散发性预激综合征,目前发现与 PRKAG2 基因无明显联系,但有研究发现可能与其他 AMPK 亚单位基因突变相关。

3 PSVT 治疗进展

PSVT 的治疗方面主要包括机械刺激、药物治疗、射频消融术及直流电复律,药物治疗主要包括腺苷、钙离子拮抗剂(如地尔硫草)、受体阻滞剂(如美托洛尔、阿替洛尔)和 I 类及 III 类抗心律失常药物(如普罗帕酮、胺碘酮)等,这些药物虽然能终止发作,但往往很难根治^[24]。经导管的射频消融术已经成为 AVNRT 及 AVRT 一线治疗选择,有相关文献报道,经导管的射频消融成功率为 95%,复发率 <5%,心脏传导阻滞的发生率 <1%^[25]。近年来,随着三维标测系统、冷冻消融术等技术的不断发展,大大提高了 PSVT 手术的成功率,减少了并发症^[26]。同时,分子生物学技术也在进一步发展,通过对 AVNRT 及 AVRT 致病基因的不断研究,也将为 PSVT 的治疗提供新的途径。

4 小结与展望

目前对于 AVNRT 与 AVRT 基因方面的研究都在不断的深入中,许多研究主要集中于有关家族性 AVNRT 及预激综合征方面的研究,但对于散发的 AVNRT 及预激综合征研究较少。通过现有的研究发现,AVNRT 发生可能与编码钠离子、钾离子和钙离子相关基因突变有关,而对于散发性 AVRT 患者,可能与其他编码 AMPK 亚单位基因突变有关,家族性 AVRT 患者与 PRKAG2 基因突变有关。通过对这些基因的不断深入研究,为 PSVT 的早期诊断、治疗及预防提供新的思路。

参考文献

- [1] Al-Zaiti SS, Magdie KS. Paroxysmal supraventricular tachycardia: pathophysiology, diagnosis, and management [J]. *Crit Care Nurs Clin North Am*, 2016, 28 (3): 309-316.
- [2] Page RL, Joglar JA, Caldwell MA, et al. 2015 ACC/AHA/HRS Guideline for the management of adult patients with supraventricular tachycardia: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 67 (13): 1575-1623.
- [3] Cain N, Irving C, Webber S, et al. Natural history of Wolff-Parkinson-White syndrome diagnosed in childhood [J]. *Am J Cardiol*, 2013, 112 (7): 961-965.
- [4] Katritsis DG, Josephson ME. Classification, electrophysiological features and therapy of atrioventricular nodal reentrant tachycardia [J]. *Arrhythm Electrophysiol Rev*, 2016, 5 (2): 130-135.
- [5] Hayes JJ, Sharma PP, Smith PN, et al. Familial atrioventricular nodal reentry tachycardia [J]. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2004, 27 (1): 73-76.
- [6] Nangung J, Kwak JJ, Choe H, et al. Familial occurrence of atrioventricular nodal reentrant tachycardia in a mother and her son [J]. *Korean Circ J*, 2012, 42 (10): 718-721.
- [7] Barake W, Caldwell J, Baranchuk A. Atrioventricular nodal re-entry tachycardia in identical twins: a case report and literature review [J]. *Indian Pacing Electrophysiol J*, 2013, 13 (1): 45-51.
- [8] Stec S, Deutsch K, Zienciuk-Krajka A. The world's largest family with familial atrio-ventricular nodal reentry tachycardia [J]. *Kardiologia Pol*, 2015, 73 (12): 1339.
- [9] Michowitz Y, Anis-Heusler A, Reinstein E, et al. Familial occurrence of atrioventricular nodal reentrant tachycardia [J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2017, 10 (2): e004680.
- [10] Podliesna S, Delanne J, Miller L, et al. Supraventricular tachycardias, conduction disease, and cardiomyopathy in 3 families with the same rare variant in TNNI3K (p. Glu768Lys) [J]. *Heart Rhythm*, 2019, 16 (1): 98-105.
- [11] Hasdemir C, Payzin S, Kocabas U, et al. High prevalence of concealed Brugada syndrome in patients with atrioventricular nodal reentrant tachycardia [J]. *Heart Rhythm*, 2015, 12 (7): 1584-1594.
- [12] Andreassen L, Ahlberg G, Tang C, et al. Next-generation sequencing of AV nodal reentrant tachycardia patients identifies broad spectrum of variants in ion channel genes [J]. *Eur J Hum Genet*, 2018, 26 (5): 660-668.
- [13] Hanna Deschamps E, Hanna EB. Atrioventricular accessory pathways: mechanisms, electrocardiograms, and associated arrhythmias [J]. *South Med J*, 2016, 109 (10): 670-676.
- [14] 刘子荣, 李小丽, 周靖伟. 不同旁道家族性预激综合征 5 例 [J]. *临床荟萃*, 2009, 24 (14): 1279-1280.
- [15] MacRae CA, Ghaisas N, Kass S, et al. Familial hypertrophic cardiomyopathy with Wolff-Parkinson-White syndrome maps to a locus on chromosome 7q3 [J]. *J Clin Invest*, 1995, 96 (3): 1216-1220.
- [16] Gollob MH, Green MS, Tang AS, et al. Identification of a gene responsible for familial Wolff-Parkinson-White syndrome [J]. *N Engl J Med*, 2001, 344 (24): 1823-1831.
- [17] Bobkowski W, Sobieszczanska M, Turska-Kmieć A, et al. Mutation of the MYH7 gene in a child with hypertrophic cardiomyopathy and Wolff-Parkinson-White syndrome [J]. *J Appl Genet*, 2007, 48 (2): 185-188.
- [18] Lalani SR, Thakuria JV, Cox GF, et al. 20p12.3 microdeletion predisposes to Wolff-Parkinson-White syndrome with variable neurocognitive deficits [J]. *J Med Genet*, 2009, 46 (3): 168-175.
- [19] Bowles NE, Jou CJ, Arrington CB, et al. Exome analysis of a family with Wolff-Parkinson-White syndrome identifies a novel disease locus [J]. *Am J Med Genet A*, 2015, 167A (12): 2975-2984.
- [20] Xie C, Zhang YP, Song L, et al. Genome editing with CRISPR/Cas9 in postnatal

- mice corrects PRKAG2 cardiac syndrome [J]. *Cell Res*, 2016, 26 (10): 1099-1111.
- [21] 胡铂, 罗裕, 王娟, 等. 预激综合征分子遗传学研究进展 [J]. *心血管病学进展*, 2005, 26(6): 107-109.
- [22] Vaughan CJ, Hom Y, Okin DA, et al. Molecular genetic analysis of PRKAG2 in sporadic Wolff-Parkinson-White syndrome [J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2003, 14(3): 263-268.
- [23] Weng KP, Yuh YS, Huang SH, et al. PRKAG3 polymorphisms associated with sporadic Wolff-Parkinson-White syndrome among a Taiwanese population [J]. *J Chin Med Assoc*, 2016, 79(12): 656-660.
- [24] 蔡迺绳, 曹克将, 郭林妮, 等. 室上性快速心律失常治疗指南 [J]. *中国心脏起搏与心电生理杂志*, 2005, 33(1): 4-16.
- [25] Helton MR. Diagnosis and management of common types of supraventricular tachycardia [J]. *Am Fam Physician*, 2015, 92(9): 793-800.
- [26] 黄俊, 李斌, 蔡广. 阵发性室上性心动过速导管消融治疗进展 [J]. *临床心血管病杂志*, 2017, 33(3): 275-278.

收稿日期: 2019-07-16

经导管射频消融去肾脏交感神经术治疗难治性高血压研究现状

唐超 赵立志

(西南医科大学附属中医医院, 四川 泸州 646000)

【摘要】经导管射频消融去肾脏交感神经术是一种治疗难治性高血压的新兴非药物手段, 作为一种微创手术, 可以选择性消融肾交感神经纤维, 阻断中枢交感神经和肾脏之间神经冲动的传递, 从而达到控制血压的目的。目前关于经导管射频消融去肾脏交感神经术治疗难治性高血压的研究较多, 但具有一定的争议性, 现就经导管射频消融去肾脏交感神经术治疗高血压开展的有关研究现状做一综述。

【关键词】高血压; 肾交感神经射频消融术; 研究现状

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.02.014

Catheter-based Renal Sympathetic Denervation for Resistant Hypertension

TANG Chao, ZHAO Lizhi

(The Hospital of Traditional Chinese Medicine Affiliated to Southwest Medical University, Luzhou 646000, Sichuan, China)

【Abstract】 Catheter-based renal sympathetic denervation (RDN) is a new non-drug method for resistant hypertension. As a minimally invasive surgery, it can selectively ablate renal sympathetic nerve fibers and block the transmission of nerve impulse between central sympathetic nerve and kidney and control blood pressure. There are many controversial studies on the treatment of resistant hypertension with RDN. This article reviews the research status of RDN in the treatment of hypertension.

【Key words】 Resistant hypertension; Renal denervation; Current situation of research

高血压作为一种常见慢性病, 全球发病人数持续增加, 预计到 2025 年将达到 15.6 亿人^[1], 其中难治性高血压治疗尤为棘手。难治性高血压是指在饮食调整 and 生活方式改善的基础上, 足量合理联合应用至少 3 种降压药物 (其中包括利尿剂) 后血压仍不能达标的高血压^[2]。20 世纪 50 年代, Smithwick^[3]报道了一种切除内脏交感神经的手术方式, 切除交感神经后的患者血压得到了明显控制, 但因其围手术期、术后随访中出现的极其严重的并发症, 严重影响治疗疗效, 这种通过外科手术阻断神经的方式难以为人们所接受,

最后均无果而终^[4-5]。2009 年, Schlaich 等^[6]首次报道了一种利用经肾动脉射频消融方式, 为 1 例 59 岁男性难治性高血压患者行肾脏去神经支配治疗, 开启了射频消融治疗顽固性高血压的先河, 通过手术治疗后发现患者双肾去甲肾上腺素溢出较前明显减少 (左肾减少 48%, 右肾减少 75%), 术后随访 1 年血压明显下降, 全身去甲肾上腺素外溢减少 42%, 同时左室肥厚得到改善, 且术后未遗留并发症。SYMPPLICITY HTN-1 研究更是引起了高血压手术治疗的一股潮流^[7]。然而, 2014 年发表的 SYMPPLICITY HTN-3 研究结果却又