

## · 综述 ·

## 先天性及获得性长 QT 综合征诊断治疗现状

李翠兰<sup>1</sup> 刘文玲<sup>1</sup> 高元丰<sup>2</sup>

(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, 北京 100020)

**【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)。现针对 cLQTS 的诊断标准、基因分型、临床表现、性别差异、危险分层和治疗策略以及 aLQTS 的常见原因等方面的最新进展进行综述,最后讨论在当前全球新型冠状病毒流行期间,新型冠状病毒肺炎患者发生心律失常的潜在危险因素,以及为避免引起 aLQTS,在对其进行治疗时可采取的风险评估流程。

**【关键词】**心律失常;先天性长 QT 综合征;基因分型;诊断治疗;获得性长 QT 综合征;新型冠状病毒肺炎

**【DOI】**10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2021.05.001

Diagnostic and Therapeutic Status for  
Congenital and Acquired Long QT SyndromeLI Cuilan<sup>1</sup>, LIU Wenling<sup>1</sup>, GAO Yuanfeng<sup>2</sup>

(1. Department of Cardiology, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China; 2. Heart Center, Beijing Chaoyang Hospital, Capital Medical University, Beijing 100020, China)

**【Abstract】**Long QT syndrome (LQTS), including congenital LQTS (cLQTS) and acquired LQTS (aLQTS), is the first discovered cardiac channelopathy and an important cause of adolescent sudden death. This review focuses on the latest progress in the diagnosis criteria, genotyping, clinical manifestations, gender differences, risk stratification and treatment strategies of cLQTS, as well as the common causes of aLQTS. Finally, we discuss the potential risk factors for arrhythmias in patients with COVID-19 during the current global novel coronavirus epidemic and the risk assessment process to avoid aLQTS while treating COVID-19.

**【Key words】**Arrhythmias; Congenital long QT syndrome; Genotyping; Diagnosis and therapy; Acquired long QT syndrome; COVID-19

长 QT 综合征(long QT syndrome, LQTS)是一种罕见的心脏离子通道病,表现为心电图上 QT 间期延长, T 波异常,易产生恶性心律失常[如尖端扭转型室性心动过速(torsade de pointes, TdP)和心室颤动等]、晕厥甚至心源性猝死的一组综合征<sup>[1]</sup>。根据病因不同可分为先天性 LQTS(congenital LQTS, cLQTS)和获得性 LQTS(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和临床特点,并结合基因检测结果进行诊断及亚型鉴别。比 cLQTS 更常见的是 aLQTS,多继发于电解质紊乱和使用延长 QT 间期的药物等。现针对 cLQTS 各方面的最新进展进行综述,之后讨论在当前全球新型冠状病毒流行期间新型冠状病毒肺炎(corona virus disease 2019, COVID-19)患者发生心律失常的潜在危险因素,以及为避免

引起 aLQTS,在对其进行治疗时可采取的风险评估流程。

## 1 cLQTS 的诊断标准

cLQTS 患者的诊断依据包括家族史、不明原因晕厥、心电图上 QTc 延长以及基因筛查结果。首先了解患者是否有晕厥、癫痫或心源性猝死的病史,以及直系亲属中是否有这些病史。对于 QTc 处于临界值的患者,需进一步做运动试验及动态心电图检查以及基因筛查。根据 2015 年 ESC 发布的室性心律失常和猝死预防指南<sup>[2]</sup>, LQTS 的诊断标准包括:(1)在 12 导联心电图上证实患者 QTc  $\geq$  480 ms,或 LQTS 风险评分  $\geq$  3.5 分(表 1)<sup>[3-5]</sup>;(2)发现明确的 LQTS 相关致病基因突变;(3)除外继发因素,多次重复 12 导联心电图提示 QTc  $\geq$  460 ms,并伴有不明原因晕厥。

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

表 1 cLQTS 诊断标准: Schwartz 评分量表 2012 更新版

指标	评分/分
心电图	
A. QTc <sup>①</sup>	
≥480 ms	3
460 ~ 479 ms	2
450 ~ 459 ms(男性)	1
B. QTc <sup>①</sup> -运动试验恢复期第 4 分钟 ≥480 ms	1
C. TdP <sup>②</sup>	2
D. T 波电交替	1
E. 3 个以上导联 T 波有切迹	1
F. 心率低于同龄正常值 <sup>③</sup>	0.5
临床病史	
A. 晕厥 <sup>④</sup>	
与体力或精神压力有关	2
与体力或精神压力无关	1
B. 先天性耳聋	0.5
家族史	
A. 家族中有确诊 LQTS 患者 <sup>④</sup>	1
B. 直系亲属中有 30 岁以下不明原因猝死 <sup>④</sup>	0.5

注:①表示 Bazett 测量公式为:  $QTc = QT / \sqrt{R-R}$  (常于 II 或 V<sub>5</sub> 导联上测量);②表示晕厥与 TdP 不能同时参与评分;③表示静息心率低于同龄正常值第 2 个百分点;④表示同一家族成员不能同时用家族史 A、B 两项评分。评分标准: ≤1 分, 除外 LQTS; 1.5 ~ 3 分, 可疑 LQTS; ≥3.5 分, 确诊 LQTS。

## 2 cLQTS 的基因分型及临床表现

cLQTS 按照是否伴耳聋又可分为两种形式: Romano-Ward 综合征(RWS)和 Jervell-Lange-Nielsen 综合征(JLNS)。RWS 最为常见, 为常染色体显性遗传, 后代患病概率为 50%。心电图上表现为 QT 间期延长, T 波电交替, 发作时出现 TdP, 临床表现为晕厥和猝死等。多数仅有心脏方面的异常, 少数亚型可伴有非心脏异常。JLNS 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%。临床上除与 RWS 一样的心脏表现外, 还有神经性耳聋。由于患者携带两个突变的累加效应, 通常这种亚型的患者临床症状更严重, 发生致命性心脏事件的概率也更高<sup>[6]</sup>。

目前至少已确定了 15 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(表 2)。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。

## 3 cLQTS 各主要亚型的特征性临床表现及危险分层

研究发现 cLQTS 各主要基因型多有特征性临床表现, 概括而言, LQT1 患者心电图多为 T 波基底部宽大, 交感神经兴奋时发病; LQT2 患者则表现为心电图上双峰 T 波, 情绪刺激发病为主; LQT3 患者主要是心电图上 ST 段延长及不对称高尖 T 波, 多为静息时发病。以下详细介绍各亚型特点。

### 3.1 LQT1

LQT1 患者更容易在交感神经兴奋时(如游泳和潜水等运动或情绪紧张)发生心脏事件。正常人交感神经兴奋可激活  $I_{Ks}$  通道, 从而加快心室复极过程, QT 间期随之缩短。但 LQT1 患者携带的 *KCNQ1* 基因突变, 导致  $I_{Ks}$  缺陷, 因而心室复极或 QT 间期不能随心率增加而缩短, 引起 QT 间期延长。LQT1 患者心电图可表现为 T 波宽基底、高尖和不对称的特点。其 ST-T 改变可有四种模式: (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<sup>[7]</sup>。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 [ $<0.1 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ ] 可使 QT 间期的绝对值延长  $>30 \text{ ms}$ <sup>[8]</sup>。

### 3.2 LQT2

LQT2 患者往往在情绪激动(49%)或突然出现听觉刺激(如铃声和打雷等)(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<sup>[9]</sup>。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 波可分为四种形态: (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, 有两种形态, 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)<sup>[7]</sup>。

### 3.3 LQT3

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 的心电图有两种 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<sup>[7]</sup>。

表 2 LQTS 的基因分型

突变基因	染色体座位	表现型及综合征	编码蛋白和亚基	影响的离子流、功能及异常	占目前所有检出突变的百分数
<i>KCNQ1</i>	11p15.5	LQT1, SIDS	Kv7.1, $\alpha$	$I_{Ks} \downarrow$ KvLQT1	30% ~35%
<i>KCNH2</i>	7q35	LQT2, SIDS	Kv11.1, $\alpha$	$I_{Kr} \downarrow$ HERG	25% ~40%
<i>SCN5A</i>	3p21	LQT3, SIDS	Nav1.5, $\alpha$	$I_{Na} \uparrow$	5% ~10%
<i>ANK2</i>	4q25	LQT4	锚定蛋白-B	$I_{Na,K} \downarrow$ $I_{NCX} \downarrow$	少见
<i>KCNE1</i>	21q22.1	LQT5	Mink, $\beta$	$I_{Ks} \downarrow$	少见
<i>KCNE2</i>	21q22.1	LQT6, SIDS	MiRP1, $\beta$	$I_{Kr} \downarrow$	少见
<i>KCNJ2</i>	17q23	LQT7 (ATS)	Kir2.1, $\alpha$	$I_{K1} \downarrow$	少见
<i>CACNA1C</i>	12p13.3	LQT8 (TS)	Cav1.2, $\alpha$	$I_{Ca-L} \uparrow$	罕见
<i>CAV3</i>	3p25	LQT9, SIDS	小凹蛋白-3	$I_{Na} \uparrow$	罕见
<i>SCN4B</i>	11q23	LQT10	Nav1.5, $\beta 4$	$I_{Na} \uparrow$	罕见
<i>AKAP9</i>	7q21-q22	LQT11	激酶 A 锚定蛋白	$I_{Ks} \downarrow$	罕见
<i>SNTA1</i>	20q11.2	LQT12	$\alpha$ -互生蛋白	$I_{Na} \uparrow$	罕见
<i>KCNJ5</i>	11q23	LQT13+心房颤动	Kir3.4 (GIRK4)	$I_{KAch} \downarrow$	罕见
<i>CALM1</i>	14q31	LQT14	钙调蛋白	C 末端钙结合环的钙结合力 $\downarrow$	罕见
<i>CALM2</i>	2p21	LQT15	钙调蛋白	C 末端钙结合环的钙结合力 $\downarrow$	罕见
<i>KCNQ1</i>	11p15.5	JLN1	Kv7.1, $\alpha$	$I_{Ks} \downarrow$ KvLQT1	少见
<i>KCNE1</i>	21q22.1	JLN2	Mink, $\beta$	$I_{Ks} \downarrow$	罕见
<i>ALG10 (KCR1)</i>	12p12	药物引起的 LQT1	葡萄糖基转移酶	$I_{Kr} \downarrow$ 修饰	未知
<i>ACN9</i>	7q21.3	药物引起的 LQT2	葡萄糖合成蛋白		未知

注: SIDS: 婴儿猝死综合征; ATS: Andersen-Tawil 综合征; TS: Timothy 综合征;  $I_{Ks}$ : 缓慢激活延迟整流钾电流;  $I_{Kr}$ : 快速激活延迟整流钾电流;  $I_{Na}$ : 钠电流;  $I_{Ca-L}$ : L 型钙电流。

### 3.4 其他典型 LQTS 亚型

LQT7, 即 Andersen-Tawil 综合征, 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瓣狭窄或肺动脉瓣狭窄<sup>[6]</sup>。

LQT8, 又称 Timothy 综合征, 表现为多器官异常。心脏异常包括 QT 间期延长、室性心动过速、窦性心动过缓、房室传导阻滞、动脉导管未闭、卵圆孔未闭、室间隔缺损、法洛四联症和心脏肥大等。中枢神经系统异常包括孤独症、智力发育迟缓和癫痫。脸部异常包括圆脸、低鼻梁、上颌退缩和上唇薄。表皮异常: 并指/趾及无毛等。此外还会伴有低血钙、低血糖、低体温和肌无力等, 其中 QT 延长和并指/趾是 Timothy 综合征 1 型必有体征<sup>[6]</sup>。后来也有报道同样基因上的不同突变不伴并指/趾的病例<sup>[10]</sup>。

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。

### 3.5 cLQTS 的性别差异

据估计 cLQTS 患病率约为 1:2 000<sup>[11]</sup>, 女性患者稍多于男性(1.6~2.0:1)<sup>[12]</sup>。有关对后代的影响, Cuneo 等<sup>[13]</sup>发现, 母亲患有 LQTS 时发生胎儿死亡的

概率明显高于父亲为 LQTS 患者的情况(24.4% vs 3.4%,  $P=0.036$ )。LQTS 孕妇怀孕期间发生死产(>20 周的胎儿死亡)的概率是正常孕妇的 8 倍(4.0% vs 0.5%), 而流产(<20 周的胎儿死亡)的概率是正常孕妇的 2 倍(16% vs 8%)。该研究首次提供了胎儿死亡的病因学证据, 提示 LQTS 引起的离子通道异常可能会导致胎盘和子宫肌层的功能异常。

### 3.6 cLQTS 危险分层

Shimizu 等<sup>[14]</sup>于 2018 年报道, 在 1 124 例有致命性心律失常的日本 LQTS 患者中, 发现基因型特异风险存在性别差异; 年龄<15 岁时无差异, 15 岁之后 LQT1/LQT2 患者都是女性风险更高。对于 LQT1 患者, 携带位于 *KCNQ1* 通道跨膜孔区的致病变异比位于 C-末端的变异有更高的发生心律失常的风险( $HR$  1.60, 95%  $CI$  1.19~2.17,  $P=0.002$ ), 尽管这个现象仅在女性患者身上观察到。对 LQT2 患者, 携带位于 *KCNH2* 通道 S5-孔区-S6 区域突变的患者发生心律失常的风险比携带其他区域的突变要高( $HR$  1.88, 95%  $CI$  1.44~2.44,  $P<0.001$ ), 且无性别差异。青春期的 LQT2 女性患者风险明显增加(55.2% vs 20.2%,  $P<0.001$ )。对 LQT3 患者, 位于 Nav1.5 通道上 S5-孔区-S6 区域的致病变异致心律失常的风险比其他位点的变异高( $HR$  4.2, 95%  $CI$  2.09~8.36,  $P<0.001$ ), 亦无性别差异。

LQT1~3 亚型患者在遗传诊断、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<500 ms 时,年龄<13 岁的男性、年龄>13 岁的女性 LQT1 患者及所有女性 LQT2 患者都有中等风险;QTc≥500 ms 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(见图 1)<sup>[15]</sup>。尚无有关 LQT4~15 亚型患者的风险评估数据。

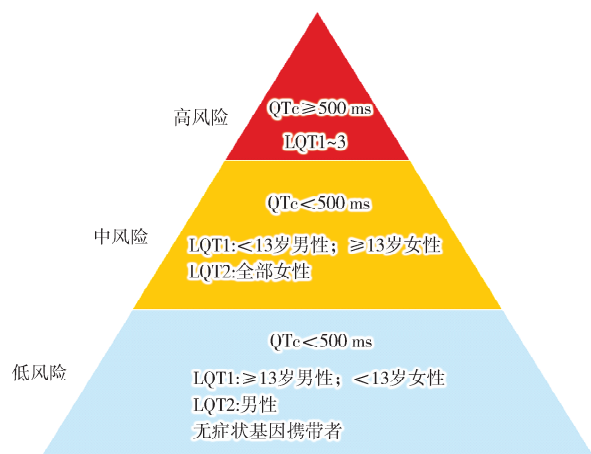


图 1 基于基因型、年龄和性别的 cLQTS 危险分层策略

注:QTc≥500 ms 的患者携带位于通道跨膜孔区及附近的错义突变时风险最大。

#### 4 cLQTS 的治疗

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 间期延长的药物,并保持正常的电解质平衡,避免呕吐和腹泻等可能引起低钾血症的情况。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。目前 LQTS 患者治疗目标可分为两种:通过 β 受体阻滞剂或左心交感神经切除术来减少交感神经兴奋以及通过植入型心律转复除颤器(implantable cardioverter defibrillator, ICD)适时终止致命性心律失常<sup>[5]</sup>。

需提醒的是,现代社会随着人们接触电子游戏的机会日渐增多,由此诱发 LQTS 患者发作心脏事件时有发生。Lawley 等<sup>[16]</sup>在 2019 年就报道过 LQTS 及儿茶酚胺敏感性室性心动过速患者于电子游戏过程中发生室性心动过速及晕厥。笔者跟踪随访的病例也有过年轻患者自述在床上玩游戏时发作晕厥的情况。未来网络电子游戏等触发室性心律失常导致晕厥发作的情况可能会越来越普遍,应引起心律失常患者尤其是对交感神经兴奋异常敏感的 LQTS 和儿茶酚胺敏感性室性心动过速患者的高度警惕并加以避免。

##### 4.1 β 受体阻滞剂

自 1970 年以来,β 受体阻滞剂已成为 LQTS 患者

预防心脏事件发作的一线用药。除非有禁忌证,β 受体阻滞剂是当今对 LQTS 患者的首选治疗。ACC/AHA/HRS 在制定对室性心律失常和猝死防治指南中均建议对有症状的 LQTS 患者使用 β 受体阻滞剂(I 类推荐)。对无症状的 LQTS 患者,若其 QTc≥470 ms,也应使用 β 受体阻滞剂(I 类推荐);若其 QTc<470 ms,β 受体阻滞剂则为 II a 类推荐<sup>[17-18]</sup>。对于 QTc 正常但携带致病基因突变者也建议使用 β 受体阻滞剂(II a 类推荐)<sup>[2]</sup>。

在不同种类 β 受体阻滞剂中,普萘洛尔最为常用,通常每日剂量 2~4 mg/kg,每次 10 mg,每日 3 次起始,每隔 5~7 天加量 5 mg,直至患者所能耐受的最大剂量。普萘洛尔的优势在于其脂溶性可通过血脑屏障,长期使用的耐受性较好,但其缺点是对哮喘患者禁忌使用。因此,纳多洛尔作为替代亦较常用,通常每天 1 mg/kg,分两次使用<sup>[19]</sup>。国内推荐使用的是普萘洛尔和长效美托洛尔缓释片,运动试验时的峰值心率下降 30% 可能是 β 受体阻滞剂到达最大合适剂量的指标之一。

##### 4.2 钠通道阻滞剂

β 受体阻滞剂对 LQT3 患者较其他亚型疗效差。对有症状的 LQT3 患者可能需加用钠通道阻滞剂。根据指南规定,包括美西律、氟卡尼或雷诺嗪等钠通道阻滞剂,可作为 QTc>500 ms 的 LQT3 患者的补充治疗,以缩短其 QT 间期<sup>[2,17]</sup>。近年来又发现美西律对治疗 LQT3 之外的部分其他 LQTS 亚型患者也有效。如 Bos 等<sup>[20]</sup>报道,美西律在 12 例欧美 LQT2 患者中可使 67% (8/12) 患者 QTc 缩短 40 ms 以上。本组也报道过美西律治疗 LQT8 的研究,1 例反复发作 TdP 伴晕厥的女性儿童患者,经美西律治疗后,室性心律失常发生明显减少。同时,笔者还发现其房室传导阻滞的发生亦明显减少,且进一步的功能研究提示,美西律通过降低晚钠电流,使得平台期内向电流减少(LQT8 的发病机制为平台期 L 型钙通道功能获得性突变引起的钙内流增多,引起平台期延长),从而相对缩短了复极时程。提示美西律可有效治疗包括 LQT3 和 LQT8 这类以复极期内向电流增大为细胞电生理基础的疾病<sup>[21]</sup>。

##### 4.3 电解质补充剂

维持 LQTS 患者的血钾在一个相对较高的水平可能有益,尤其是对 LQT2 患者,一般建议血钾水平>4 mmol/L,因为 LQT2 患者容易血钾低。建议患者在稳定期时,可在服用足够剂量普萘洛尔的前提下,同时服用门冬氨酸钾镁(潘南金)和/或补达秀等;在发作期可予以含更高浓度 K<sup>+</sup>的极化液,将血钾快速升高至目标值<sup>[6]</sup>。

#### 4.4 左心交感神经切除术

自主神经系统在心脏活动中发挥重要作用,自主神经紊乱是心律失常发生的重要机制。左心交感神经切除术对高危患者或对不耐受  $\beta$  受体阻滞剂的患者,可降低其心律失常发作的风险。此外,高危婴幼儿无法进行 ICD 植入时,也可选择左心交感神经切除术<sup>[17]</sup>。切除范围包括左星状神经节下 1/3 和左侧 T2 ~ T5 交感神经链,从而减少去甲肾上腺素对心脏的影响,此术式可减少 LQTS 患者晕厥的发作频率,又尽最大可能避免了 Horner 综合征。

#### 4.5 ICD 治疗

ICD 是预防 LQTS 患者心源性猝死的有效手段,特别是对于猝死生还患者,指南推荐  $\beta$  受体阻滞剂联合 ICD 治疗(Ⅰ类推荐)<sup>[2]</sup>。对接受  $\beta$  受体阻滞剂后仍反复发作晕厥的 LQTS 患者,ICD 治疗作为Ⅱ a 类推荐;对 QTc>500 ms 且携带 *KCNH2* 或 *SCN5A* 致病突变的无症状患者,亦建议安装 ICD(Ⅱ b 类推荐);对无

症状且未开始使用  $\beta$  受体阻滞剂的 LQTS 患者,不推荐 ICD 治疗<sup>[17]</sup>。对一些高危个体,如 QTc>500 ms 的女性 LQT2、JLNS 或 Timothy 综合征患者,可预防性地使用 ICD。

#### 5 aLQTS

aLQTS 可由多种原因引起,其中药物是最常见的诱因。理论上,任何一种延长复极的药物都可引起 QT 间期延长,可表现为 U 波增高, TU 波异常, T 波电交替或心率减慢等,继而引起 TdP。引起 aLQTS 的常见药物包括抗心律失常药物、抗精神药物、大环内酯类抗生素和抗组胺药等。多种脑血管疾病也可导致 aLQTS。也有观点认为所谓 aLQTS 可能是一些携带沉默突变的 cLQTS 患者,在某些药物的作用下破坏了复极储备,出现了外显的症状<sup>[6]</sup>,随后陆续也有报道一些药物引起 LQTS 的相关基因<sup>[22-23]</sup>(表 3)。临床上需仔细筛查有无继发引起 QT 间期延长的病因,去除诱因后复查心电图是否有 QT 间期的缩短。

表 3 aLQTS 的常见原因

原因	表现及具体内容
心源性	心律失常(完全性心脏传导阻滞、严重心动过缓性心律失常)、冠心病和心肌炎等
代谢性	酗酒、可卡因或有机磷中毒、神经性厌食、电解质紊乱(低钾、低镁、低钙血症)和甲状腺功能低下
神经源性	脑炎、蛛网膜下腔出血、创伤性脑损伤和自主神经系统疾病等
药源性	抗心律失常药物 奎尼丁、普鲁卡因胺、索他洛尔、胺碘酮、尼非卡兰、伊布利特、氟卡尼、尼卡地平、寿比山和莫西普利等
	抗生素 红霉素、左氧氟沙星、莫西沙星、斯帕沙星、酮康唑和伊曲康唑
	抗肿瘤药物 免疫抑制剂、蒽环类化疗药和三氧化二砷等
	抗过敏药物 阿司咪唑、特非拉定和沙美特罗等
	抗精神药物 氯丙嗪、利培酮、舍曲林和苯妥英等

在 COVID-19 流行期间,对一系列药物(氯喹、羟氯喹、阿奇霉素、洛匹那韦/利托那韦、法拉匹韦、瑞德西韦和中药等)进行了 COVID-19 的临床试验评价。Szekely 等<sup>[24]</sup>报道了第一例使用氯喹后 QTc 由 462 ms 延长至 627 ms,并导致 TdP 的病例。停用氯喹及其所有可能延长 QTc 的药物 6 h 后记录到典型间歇依赖性 TdP,患者当时无症状,提高心率及对症处理后,QTc 逐渐恢复正常。

氯喹和羟氯喹同属于喹啉衍生物,均可通过抑制  $I_{Kr}$  通道导致 QTc 延长,但目前普遍认为单独使用时引起 QTc 显著延长的概率较小,倾向于在 LQTS 患者中不推荐阿奇霉素与氯喹或羟氯喹联用。 $\beta$  受体阻滞剂作为 cLQTS 一线用药,在和氯喹、羟氯喹或洛匹那韦/利托那韦等合用时,需监测  $\beta$  受体阻滞剂血药浓度并调整其剂量。此外,COVID-19 患者中有 10% ~ 15% 伴有继发性

细菌感染需使用抗生素治疗。大环内酯类和氟喹诺酮类抗生素均可导致 QTc 延长,在 LQTS 患者中应避免使用这些药物,而选择对 QTc 无影响的抗生素<sup>[25]</sup>。

目前使用的抗冠状病毒鸡尾酒疗法,可能会增加药物相关 LQTS 的风险,进而可能恶化成药物相关 TdP,甚至药物相关心源性猝死。那么,什么人感染 COVID-19 后更容易发生重症死亡呢? 据 Giudicessi 等<sup>[26]</sup>报道,在美国 COVID-19 患者的地域分布研究中发现,非洲裔美国人占确诊 COVID-19 患者的 26%,而死亡人数却占到全部 COVID-19 死亡的 43%(非洲裔美国人占美国总人口的 13.2%——本文作者加注)。这其中除了诸多文化和社会经济因素外,对新型冠状病毒感染的遗传易感性不容忽视。已有证据支持 *SCN5A*-S1103Y 多态性会增加药物相关 LQTS 和药物相关心源性猝死风险,而 S1103Y 在非裔人群的发生率为 8%,其他种族的发生率



为 0.003%~0.400%<sup>[27-28]</sup>。S1103Y 引起的晚钠电流增加可被低氧/酸中毒加重,进而增加室性心律失常和心源性猝死的风险。一些降低心脏复极储备的非遗传因素,如低钾、延长 QTc 的药物和/或结构性基础心脏病,可进一步加剧这种促心律失常的潜在风险。正常生理情况下(pH 值 6.9~7.1),S1103Y Nav1.5 钠通道功能正常,晚钠电流不超过峰钠电流的 0.5%。然而,当继发于低氧/低通气的呼吸性酸中毒发生时(pH 值 6.6~6.8),S1103Y 钠通道会产生一个促心律失常和类似于 LQT3 的持续晚钠电流(约为峰钠电流的 5%)<sup>[29]</sup>。临床观察到的许多 COVID-19 患者明显的低氧可能会促使 S1103Y 携带者更容易发生上述的促心律失常情况。

提到这类遗传多态的潜在影响,就不能不提在中国人群及亚洲人群广泛存在的另外一个多态 SCN5A-R1193Q。R1193Q 多态在中国汉族人群中的发生率是 4.6%~7.9% (本组待发表数据为 7.5%),在日本人群是 1.7%~10%,在韩国人群是 2.7%~8.2%,在西方人群是 1%<sup>[30]</sup>。有多个离体研究证明 R1193Q 可能增加晚钠电流,但临床并未观察到 R1193Q 携带者出现 LQT3 表型。最近 Kroncke 等<sup>[31]</sup>报道,当 R1193Q 在人

诱导多能干细胞(induced pluripotent stem cell, iPSC)分化的心肌细胞纯合表达时显示可增加晚钠电流,延长动作电位时程,并频发触发性细胞跳动。加入三磷酸磷脂酰肌醇(PIP3)可逆转上述过程。而 PIP3 与氧化应激反应呈负相关<sup>[32]</sup>。因此有理由推测,正常生理状态下,PIP3 浓度正常,R1193Q 不产生晚钠电流;但当炎症/低氧等因素使氧化应激增加时,PIP3 可降低,进而使 R1193Q 携带者的晚钠电流增大,动作电位时程和 QT 间期延长,心律失常和心源性猝死的风险就会增加。类似于前面提到的 S1103Y 情形,推测 COVID-19 患者明显的低氧也可能会促使 R1193Q 携带者更易发生上述的促心律失常情况,故理论上推测 R1193Q 携带者罹患 COVID-19 后发生心律失常的风险可能会高。当然最终的结论还需进一步的研究来证实。

基于目前的 COVID-19 药物治疗研究,有学者<sup>[25-26]</sup>总结出了当使用可能延长 QTc 的药物治疗 COVID-19 患者时,可采取的风险评估流程,以避免引起 aLQTS,降低药物相关 TdP/药物相关心源性猝死,如图 2 所示。

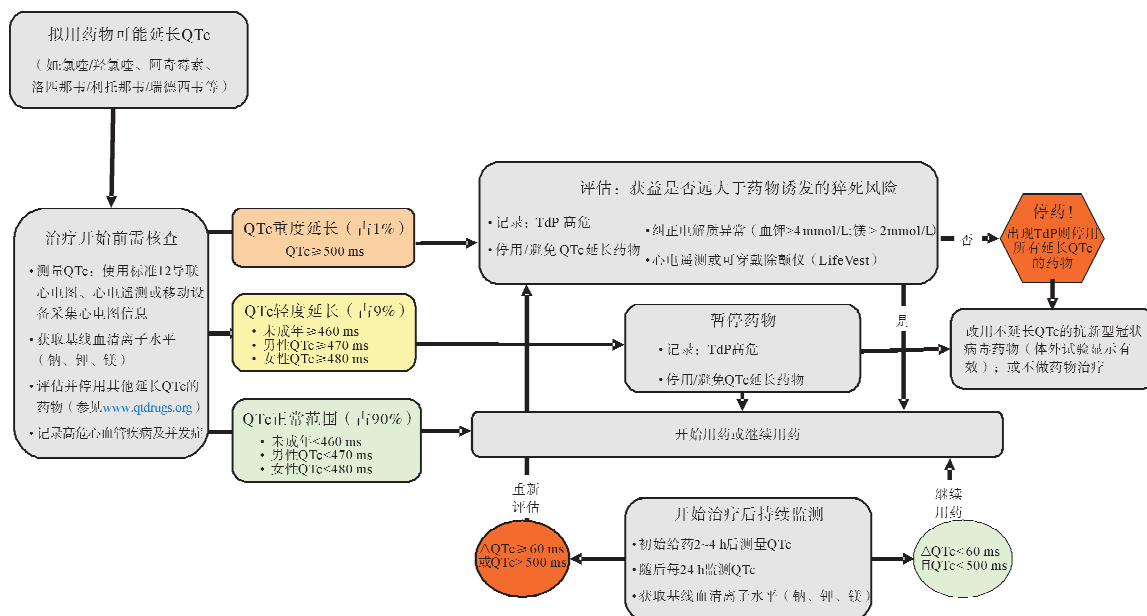


图2 为降低 aLQTS 的风险避免发生药物引起的尖端扭转型室性心动过速/心源性猝死,在使用 1 种以上延长 QTc 药物治疗 COVID-19 患者时,建议采取的风险评估流程(基于参考文献[25]和[26]修改)

## 6 未来的研究方向

使用患者体细胞来源的特异 iPSC 技术进行心肌分化已被广泛用于 LQTS 的致病机制研究、药物筛选和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相关 Cas9 (clustered regularly interspaced short palindromic repeats-associated Cas9, 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,可对对照 iPSC 生成等位基因的突变细胞,也可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<sup>[33]</sup>于 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”其实是一个能

致病的突变。

然而 iPSC 模型仍有一定的缺陷,如 iPSC 分化心肌细胞效率有待提高,且所得心肌细胞分化成熟度亦不完全,其形态学上与人体心肌细胞相比还存在较大差异等,这使得将其转化为临床治疗仍有许多障碍。CRISPR/Cas9 系统基因修复需在分裂细胞 S 期起作用,而人心肌细胞主要是静止细胞;心肌结构完整,无法移植外源心肌前体细胞;组织工程技术尚不能将纠正突变后的 iPSC 构建为形态功能完整的心脏组织。如何突破上述限制将是未来研究的方向和重点。

### 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] 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] Giudicessi JR, Ackerman MJ. Genotype- and phenotype-guided management of congenital long QT syndrome[J]. *Curr Probl Cardiol*, 2013, 38(10): 417-455.
- [9] Ishikawa S, Yamada T, Kuwata T, et al. Fetal presentation of long QT syndrome—Evaluation of prenatal risk factors: a systematic review[J]. *Fetal Diagn Ther*, 2013, 33(1): 1-7.
- [10] Boczek NJ, Best JM, Tester DJ, et al. Exome sequencing and systems biology converge to identify novel mutations in the L-type calcium channel, CACNA1C, linked to autosomal dominant long QT syndrome[J]. *Circ Cardiovasc Genet*, 2013, 6(3): 279-289.
- [11] Tester DJ, Ackerman MJ. Genetics of long QT syndrome[J]. *Methodist Debakey Cardiovasc J*, 2014, 10(1): 29-33.
- [12] Moss AJ, Schwartz PJ, Crampton RS, et al. The long QT syndrome. Prospective longitudinal study of 328 families[J]. *Circulation*, 1991, 84(3): 1136-1144.
- [13] Cuneo BF, Kaizer AM, Clur SA, et al. Fetal LQTS Consortium. Mothers with long QT syndrome are at increased risk for fetal death; findings from a multicenter international study[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2020, 222(3): 263. e1-263. e11.
- [14] 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.
- [15] 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.
- [16] Lawley CM, Skinner JR, Turner C. Syncope due to ventricular arrhythmia triggered by electronic gaming[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(12): 1180-1181.
- [17] Priori SG, Wilde AA, Horie M, et al. HRS/EHRA/APHRS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes; document endorsed by HRS, EHRA, and APHRS in May 2013 and by ACCF, AHA, PACES, and AEPC in June 2013[J]. *Heart Rhythm*, 2013, 10(12): 1932-1963.
- [18] Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, et al. 2017 AHA/ACC/HRS guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: 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]. *Heart Rhythm*, 2018, 15(10): e190-e252.
- [19] Crotti L, Celano G, Dagradi F, et al. Congenital long QT syndrome[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2008, 3: 18.
- [20] Bos JM, Crotti L, Rohatgi RK, et al. Mexiletine shortens the QT interval in patients with potassium channel-mediated type 2 long QT syndrome[J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2019, 12(5): e007280.
- [21] Gao Y, Xue X, Hu D, et al. Inhibition of late sodium current by mexiletine: a novel pharmacotherapeutic approach in Timothy syndrome[J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2013, 6(3): 614-622.
- [22] Weeke P, Mosley JD, Hanna D, et al. Exome sequencing implicates an increased burden of rare potassium channel variants in the risk of drug-induced long QT interval syndrome[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63(14): 1430-1437.
- [23] Hayashi K, Fujino N, Ino H, et al. A KCR1 variant implicated in susceptibility to the long QT syndrome[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2011, 50(1): 50-57.
- [24] Szekely Y, Lichter Y, Shrikhe BA, et al. Chloroquine-induced torsades de pointes in a patient with coronavirus disease 2019[J]. *Heart Rhythm*, 2020, 17(9): 1452-1455.
- [25] 张中和, 陈甘蒲, 夏豪, 等. 合并新型冠状病毒肺炎的遗传性和获得性心律失常综合征患者的处理原则[J]. *中华心血管病杂志*, 2020, 48(9): 799-803.
- [26] Giudicessi JR, Roden DM, Wilde AAM, et al. Genetic susceptibility for COVID-19-associated sudden cardiac death in African Americans[J]. *Heart Rhythm*, 2020, 17(9): 1487-1492.
- [27] Yancy CW. COVID-19 and African Americans[J]. *JAMA*, 2020, 323(19): 1891-1892.
- [28] Giudicessi JR, Roden DM, Wilde AAM, et al. Classification and reporting of potentially proarrhythmic common genetic variation in long QT syndrome genetic testing[J]. *Circulation*, 2018, 137: 619-630.
- [29] Plant LD, Bowers PN, Liu Q, et al. A common cardiac sodium channel variant associated with sudden infant death in African Americans, SCN5A S1103Y[J]. *J Clin Invest*, 2006, 116: 430-435.
- [30] Matsusue A, Yuasa I, Umetsu K, et al. The global distribution of the p. R1193Q polymorphism in the SCN5A gene[J]. *Leg Med (Tokyo)*, 2016, 19: 72-76.
- [31] Kroncke BM, Yang T, Roden DM. Multiple mechanisms underlie increased cardiac late sodium current[J]. *Heart Rhythm*, 2019, 16(7): 1091-1097.
- [32] Manna P, Jain SK. L-cysteine and hydrogen sulfide increase PIP3 and AMPK/PPAR gamma expression and decrease ROS and vascular inflammation markers in high glucose treated human U937 monocytes[J]. *J Cell Biochem*, 2013, 114(10): 2334-2345.
- [33] 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.

收稿日期: 2021-01-26