

遗传性预激综合征[△]

刘洋, 吴书林

[广东省心血管病研究所 广东省人民医院(广东省医学科学院), 广州 510080]

专家简介: 刘洋, 男, 博士后, 主要研究方向为心脏电生理。

关键词: 预激综合征; 遗传性; 心动过速

中图分类号: R541.7

文献标志码: A

文章编号: 1007-9688(2016)01-0012-04

预激综合征又称 Wolff-Parkinson-White(WPW)综合征,是指窦性心律时心电图呈心室预激表现,同时临床上有心动过速发作。典型的心室预激表现为短 PR 间期、宽 QRS 波以及 QRS 波起始部分粗钝(所谓 delta 波)。对 WPW 综合征较全面的描述最早见于 1930 年,但在此之前已有一些类似的个案报道。现已明确,心室预激的发生是由于在心脏发育的过程中,除了房室结和希-浦系统等特殊传导组织以外,还存留额外的传导束(即旁路),使心房与心室之间的电绝缘状态缺陷所致。心房激动通过异常连接传导心室,引起心室偏心性提前激动,心电图上就表现为预激图形。预激程度是可变的,取决于房室结和希-浦系统与附加旁路对心室兴奋的相对贡献。大规模人群调查发现,预激心电图在一般人群中的发生率为 0.15%。WPW 综合征患者容易反复发作旁路参与维持的阵发性室上性心动过速(室上速),但并非所有患者均出现室上速,一些患者表现为无症状心室预激。WPW 综合征也使患者发生心源性猝死的风险增加,尤其是心房颤动(房颤)合并预激。文献报道,在 WPW 综合征患者中,随访超过 3~10 年,心源性猝死的发生率为 0.15%~0.39%。少数患者首发症状或唯一的临床表现即为心源性猝死。WPW 综合征通常表现为散发形式,大多数患者的具体病因并不清楚。在过去的 10 余年,一些研究表明遗传因素在心室预激或旁路的形成过程中发挥重要作用。而有关家族性 WPW 综合征的报道最早可追溯到 70 年以前,各种报道表明 WPW 综合征能以孤立的

形式或联合其他心脏疾病或作为多系统综合征的心脏表现遗传给子代。流行病学调查指出,家庭成员有预激心电图表现的个体发生 WPW 综合征的风险增加。在对 383 例连续入选且经电生理检查证实存在附加旁路的患者进行研究发现,其 2 343 名一级亲属中至少有 13 名(0.55%)记录到 WPW 综合征,发生率显著高于一般人群(0.15%)。随着基因学的快速进展,识别 WPW 综合征患者的遗传学基础对于理解心室预激形成的分子机制,对于发展新的风险分层方案和管理策略具有重要的现实意义。本文通过回顾近年发表的一些文献,阐述心室预激相关临床综合征的遗传因素、遗传规律以及临床特征。

1 糖原累积病

1.1 PRKAG2 心脏综合征

在 1986 年,Cherry 和 Green 首次描述了 PRKAG2 心脏综合征。他们在一个五代的法国-加拿大家庭中观察到一种呈常染色体显性遗传伴高度外显且临床表型可变的疾病。罹患该病的患者表现为心室预激、室上性心律失常、进行性传导系统疾病和心肌肥厚。随后的基因连锁分析发现同时引起家族性 WPW 综合征和肥厚型心肌病的致病基因位于 7 号染色体。Gollob 等和 Blair 等在 2001 年分别发现该基因为 PRKAG2。PRKAG2 定位于染色体 7q36,编码单磷酸腺苷(adenosine monophosphate, AMP)激活蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)γ2 调节亚单位。AMPK 是高度保守的异源三聚体蛋白,由一个催化亚单位 α 和两个调节亚单位 β 和 γ 组成。AMPK 是细胞内的能量感受器,监测细胞的能量状态。它通过磷酸化脂质代谢的关键酶、增加糖原转运体的表达和运输来

△基金项目: 国家自然科学基金资助项目(项目编号: NSFC-81400259); 广东省自然科学基金资助项目(项目编号: 2014A030310470)。

维持能量平衡。 $\gamma 2$ 亚单位的主要功能是通过结合两分子的三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)或 AMP 来调节 AMPK 的功能。结合 AMP 激活 AMPK, 而 ATP 则抑制; *PRKAG2* 基因突变可破化这种稳态。*PRKAG2* 突变通常引起典型的心脏三联征: 家族性心室预激动、传导系统疾病和心肌肥厚, 后者类似肥厚型心肌病。但是, *PRKAG2* 心脏综合征患者也可仅仅表现为心脏电生理异常而没有心肌肥厚。

自从 2001 年发现第一个突变以来, 目前已经报道了 15 个 *PRKAG2* 基因突变, 包括 1 个插入和 14 个错义突变。每个突变均与疾病表型共分离且完全外显。对罹患的个体以及转基因动物进行心肌组织学研究证实 *PRKAG2* 心脏综合征的病理学基础为糖原累积。*PRKAG2* 心脏综合征表现为心室预激的可能机制包括: 由于 AMPK 功能障碍, 导致心脏在胚胎发育过程中不能形成房室绝缘状态, 使房室连接部分残留; 糖原累积促进细胞偶联、加速传导。虽然 *PRKAG2* 突变与家族性 WPW 综合征伴随或不伴随其他结构性心脏疾病的关系已被充分证实, 但是在散发的孤立性 WPW 综合征患者中并未发现该基因的突变。

1.2 Danon 病

Danon 病是 X 染色体连锁的显性遗传性多系统紊乱, 由编码溶酶体膜蛋白-2 (lysosome-associated membrane protein-2, LAMP2) 的基因缺陷所致, 主要累及心脏和骨骼肌。在 2000 年, Nishino 和同事在 10 例不相关的 Danon 病患者中首次发现了 LAMP2 突变。所有 10 个突变均导致 LAMP2 的合成提前终止, 而骨骼肌活检组织通过蛋白质印迹分析发现 LAMP2 显著或完全缺失。结合这些结果和在 LAMP2 缺失小鼠所观察到的与人类表型一致的骨骼肌病变, Nishino 等认为 Danon 病的发病机制为 LAMP2 缺陷。Danon 病患者典型的病理学特征为心肌和骨骼肌细胞的胞质内空泡形成, 内含自噬性物质和糖原。与 *PRKAG2* 心脏综合征不同, LAMP2 突变导致糖原在溶酶体内聚集。

Danon 病患者的主要临床特征为心脏和骨骼肌病、心脏传导系统异常、轻度智力障碍和视网膜病变。Danon 病为 X 染色体显性遗传, 男性患者由于单倍剂量不足, 其起病通常较女性患者早且表型更为严重。Danon 心肌病在男性患者中典型表现为肥厚表型(88%), 而在女性患者中扩张型和

肥厚型所占比例相似, 分别为 27.7% 和 33.3%。心脏传导系统异常常常出现在超过四分之三的患者中。心室预激是最常见的心电图异常之一, 在男性患者中约占 68.2%, 女性 27%。Danon 病出现心室预激的机制尚未完全阐明, 推测 Danon 病和 *PRKAG2* 心脏综合征可能有类似的发病机制, 因为两者都引起糖原累积心肌病。由于心脏超声特征相似, Danon 病和 *PRKAG2* 心脏综合征容易误诊为肌节蛋白基因突变所致经典肥厚型心肌病。识别心电生理异常, 尤其是心室预激, 可有助于鉴别这些疾病, 基因检测可明确无法解释左心室肥厚的病因。

1.3 Pompe 病

Pompe 病呈常染色体隐性遗传, 是由于酸性 α 糖苷酶(acid α -glucosidase, GAA) 先天性缺乏或不足所致。GAA 是一种溶酶体酶, 通过裂解 α -1, 4 和 α -1, 6 糖苷键将糖原分解为葡萄糖。该酶缺乏或不足导致溶酶体内糖原沉积, 从而破坏细胞结构和功能, 引起多系统疾病以及早期死亡。Pompe 病患者临床表现的严重程度、受累组织以及发病年龄与 GAA 基因突变的本质和残留的酶活性强烈相关。Pompe 在 1932 年描述了经典婴儿型, 该型是由于 GAA 活性完全或近乎完全缺失所致, 是最严重的 Pompe 病亚型, 其主要临床表现为心肌病和肌张力减退, 通常在出生后头几个月开始出现症状。大多数婴儿生存不超过一岁, 死于心肺并发症。有类似临床表现, 但肌病程度较轻, 没有左心室流出道梗阻, 通过呼吸辅助生存期稍长, 被称为非经典婴儿型。青少年和成人型主要累积骨骼肌。Laforêt 等报道了 21 例不相关呈青少年或成人期起始的 Pompe 病。出现明显肌肉不适的平均年龄是 36 岁, 大多数患者主要表现为骨盆肌群功能障碍。最近, Herzog 等报道了对 37 例非经典婴儿型 Pompe 病患者长期观察的结果。他们发现, 下肢和椎旁肌肉常首先受累, 然后是呼吸肌。随着疾病进展, 一些患者需依赖轮椅和辅助通气。呼吸衰竭是致残率和致死率增加的主要原因之一。WPW 综合征和短 PR 间期在婴儿期起始或迟发的 Pompe 病患者均比较常见, 研究认为这些与糖原沉积的心肌细胞破坏纤维环有关。

1.4 Fabry 病

Fabry 病呈 X 染色体连锁, 是由于编码 α 半乳糖苷酶(α -galactosidase A, GLA) 的基因突变所致。GLA 也是一种溶酶体酶, 该酶的缺陷导致神经

酰胺三聚己糖和相关的鞘糖脂在体内各组织聚集。之前认为 Fabry 病为 X 染色体连锁隐性遗传,但 Wang 等发现女性杂合子患者也遭受多系统疾病而需要医学干预。Fabry 病表现为多系统损害,包括进行性肾功能衰竭、心脏疾病、脑血管病、周围神经病和皮肤损害等。残留部分 GLA 活性的患者呈现不典型 Fabry 病,主要表现为心脏异常,而无或仅有轻微的肾功能障碍,没有肢端感觉异常。Fabry 病常累及心脏,最常表现为对称性左心室肥厚,是引起疾病相关死亡最常见的原因之一。在 1973 年, Roudebush 和同事最先报道了 Fabry 病患者的短 PR 间期现象。之后,两个罹患 Fabry 病的兄弟反复发作心室预激相关的室上速也被报道。Senechal 和 Germain 研究了 20 例男性患者的心脏表现,发现 40% 的患者心电图有短 PR 间期改变。电生理研究很好地建立了 Fabry 病和房室旁路的联系,证据表明这种异常的房室连接可能是由于糖脂沉积在房室结周围的传导系统所致。

2 线粒体病

2.1 Leber 遗传性视神经病

核基因组突变所致疾病通常遵循孟德尔遗传规律,如常染色体显性和隐性遗传,或 X 染色体连锁遗传。与之不同的是,线粒体基因组 (mitochondrial DNA, mtDNA) 突变引起的疾病呈独特的遗传和外显模式,包括母系遗传、异胞质性和组织特异的阈效应。Leber 遗传性视神经病 (leber hereditary optic neuropathy, LHON) 是最常见的遗传性视神经病之一,引起双侧中央性视力丧失。超过 90% 的患者是由于编码呼吸链复合体 I 的 mtDNA 的三个位点之一突变所致,包括 *MTND1* 基因 3460G>A 突变, *MTND4* 基因 11778G>A 突变和 *MTND6* 基因 14484T>C 突变。研究人员已经在 LHON 家系中注意到心脏传导系统的缺陷。Nikoskelainen 等在 163 例 mtDNA 突变的芬兰患者中发现,有 14 例 (9%) 同时合并有 WPW 综合征。与此类似, Mashima 等也观察到 LHON 合并 WPW 综合征是比较常见的现象。他们在 35 个日本家系中发现,8% 的 mtDNA 突变患者同时有 WPW 综合征。此外,也有报道 LHON 患者同时出现 WPW 综合征和心脏结构异常。

2.2 Leigh 综合征

Leigh 综合征也称亚急性坏死性脑脊髓病,是婴幼儿最常见的线粒体病。这种神经退行性改变

是基因异质的,到目前为止,已发现超过 75 种线粒体和核基因组的致病基因,大部分是编码氧化磷酸化途径的结构成分,或协助其组装、维持其稳定和活性的功能蛋白。Leigh 综合征的起病年龄通常在 2 岁。神经系统异常包括肌张力减退、腱反射异常、眼球震颤、斜视、视神经萎缩、眼睑下垂、眼肌麻痹、智力发育迟缓、癫痫发作和呼吸功能障碍等。非神经系统表现包括心、肝、胃肠道和肾功能障碍等。异常的神经影像学改变为双侧基底节、丘脑和(或)脑干对称性损害。五分之一的 Leigh 综合征出现心脏受累,有一半以上表现为肥厚型心肌病。尽管 Leigh 综合征患者临床表现的个体差异很大,但是 WPW 综合征似乎是 *MTND5* 基因 13513G>A 突变十分特异且频繁出现的特征。

2.3 线粒体脑病伴乳酸中毒和卒中样发作综合征

线粒体脑病伴乳酸中毒和卒中样发作 (mitochondrial encephalopathy with lactic acidosis and stroke-like episodes, MELAS) 综合征是基因异质的线粒体病,累及多个系统。线粒体 *MTTL1* 基因编码 tRNA^{Leu}(UUR), 80% 的 MELAS 综合征患者为该基因 3243A>G 突变。MELAS 综合征患者的临床表现包括卒中样发作、痴呆、癫痫、高乳酸血症、肌病、反复头痛、听力损害、糖尿病和身材矮小等。18%~30% 的患者出现心肌病。其中,扩张型和肥厚型心肌病均可见于 MELAS 综合征的患者,但是典型的心肌改变为非梗阻性对称性肥厚。而心脏传导系统异常包括 WPW 综合征见于 13%~27% 的患者。

3 杜氏肌营养不良和贝克氏肌营养不良

杜氏肌营养不良 (Duchenne muscular dystrophy, DMD) 和贝克氏肌营养不良 (Becker muscular dystrophy, BMD) 是 X 染色体连锁的遗传性神经肌肉疾病,占所有肌营养不良症的比例超过 80%。两者都是由编码抗肌萎缩蛋白 (dystrophin) 的基因突变所致,其中,65% 的突变表现为一个或多个外显子的缺失。抗肌萎缩蛋白完全缺失引起 DMD,而蛋白功能部分保留导致 BMD。DMD 患者因为缺乏抗肌萎缩蛋白,引起骨骼肌和心肌退化,临床表现为进行性肌无力和消瘦。首次出现症状或体征的平均年龄为 2.5 岁,但明确诊断的平均年龄通常是 4.9 岁。BMD 是轻型的肌营养不良症,典型地,其临床表现相对延迟,通常在 5~15 岁。DMD 患者大

约在 6 岁出现心脏受累的表现,在疾病终末期,95% 的患者出现心脏损害。BMD 患者在 13 岁以前出现心脏异常的比例很低,之后心脏进行性受累,在 20 岁时有 80% 的患者有心脏损害。心脏异常有时是抗肌萎缩蛋白基因突变携带者的唯一临床表现。Mirabella 等报道了两例扩张型心肌病的患者,其没有肌无力的症状和体征,活检显示一些心肌纤维缺乏抗肌萎缩蛋白。最近的报道 DMD 和 BMD 患者可合并 WPW 综合征。在 DMD 的 mdx (5cv) 小鼠模型上也发现了患者所表现的电生理异常。

4 结节硬化症

结节硬化症 (tuberous sclerosis complex, TSC) 是常染色体显性遗传性多系统疾病,临床特征为全身多系统发生错构瘤,包括脑、皮肤、心脏、肾和肺等组织,主要累及神经和皮肤。*TSC1* 或 *TSC2* 基因突变破坏 *TSC1-TSC2* 蛋白复合体,过度激活哺乳动物西罗莫司蛋白复合体而致病。90% 的 TSC 患者是由于 *TSC2* 基因突变所致。TSC 患者最常见的心脏损害为横纹肌瘤形成,多见于 2 岁前的儿童,通常随着年龄增长可自行消退,需要进行干预的比较罕见。一个研究显示 9%~13% 横纹肌瘤形成的患者同时存在 WPW 综合征。组织学分析发现, TSC 患者心脏横纹肌瘤的细胞结构与正常浦肯野细胞的相同,这些细胞在房室瓣环呈肿瘤样的聚集可能促进房室旁路的形成。但是,一些 TSC 合并 WPW 综合征而无心脏横纹肌瘤形成的患者也有所报道。

5 其他基因

染色体 20p12.3 的微缺失或复制可引起遗传性 WPW 综合征。在该区域内可能不止一个基因与 WPW 表型有关。*T-box (Tbx)* 基因家族成员的表达产物对心脏传导系统发育和功能形成的早期具有重要的调节作用,这些基因的缺陷已被发现和先天性心脏畸形有关。近期的两个研究发现,小鼠心肌 *Tbx2* 或 *Tbx3* 特异性的失活均导致具有快传导特性的旁路形成、纤维环形成障碍和心室预激。最近的研究认为,编码肌球蛋白重链 6 (myosin heavy chain 6, MYH6) 的基因也是 WPW 综合征新的候选定位。既往的研究在房间隔缺损,心肌病和病窦综合征的患者中发现了该基因的缺陷。

6 总结

近来的研究发现了一些罕见的与 WPW 综合征相关的基因变异,但是,现有的资料只能解释一部分 WPW 综合征的遗传性。这些患者的临床表型与典型心脏结构正常的散发患者明显不同,对于绝大多数已知的患者,心室预激常伴随多种心源性或非心源性的临床表现。目前尚未发现与散发的 WPW 综合征有关的基因缺陷。结合下一代测序技术,提高对致病性基因变异的识别,更全面的理解 WPW 综合征的发病机制是进一步要开展的工作。

参考文献(略)

(收稿日期:2015-12-20)