

# 先天遗传性长 Q-T 间期综合征的研究进展

彭 程 吕志前

**【摘要】** 先天遗传性长 Q-T 间期综合征是多种编码心脏离子通道基因突变导致的一组以离子通道功能异常为特征的综合征,共有 13 种疾病类型,其中 1 型、2 型、3 型占 90% 以上,其发病的高危因素包括年龄、性别、基因型、环境、治疗方案等。运用人类诱导多能干细胞的技术有助于建立患者自身心肌细胞疾病模型,对于先天遗传性长 Q-T 间期综合征的科研和临床具有重要意义。

**【关键词】** 先天遗传性长 Q-T 间期综合征;危险分层;人类诱导多能干细胞

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2013.06.012

先天遗传性长 Q-T 间期综合征 (LQTS) 是多种编码心脏离子通道的基因突变导致的一组以离子通道功能异常为特征的综合征,临床上表现为尖端扭转型室性心动过速引起的反复短暂性晕厥和猝死,常无前驱症状。

## 1 LQTS 的主要致病基因及疾病分型

据统计,LQTS 的确切发病率在 5000~10000 分之一,在儿童中发病率为 1/1164<sup>[1]</sup>。至今科学家们共发现了 13 种 LQTS 的 500 多种基因突变<sup>[2,3]</sup>,其中 LQTS 1,2 和 3 型占已知先天性 LQTS 的 90% 以上<sup>[4]</sup>,其常见的致病基因分别为编码离子通道的基因 KCNQ1、KCNH2、SCN5A<sup>[5]</sup>。KCNQ1 突变会导致缓慢延迟整流钾电流发生异常改变;KCNH2 发生突变导致 hERG (Kv11.1) 功能异常,使得快速延迟整流钾电流异常;而 SCN5A 突变破坏了与膜结合的钠通道正常功能,使部分通道改变为非失活的形式。

## 2 LQTS 的危险分层

LQTS 发病的高危因素包括年龄、性别、基因型、环境及治疗方案等。多变量分析表明,在儿童时期,男性的发病概率是女性的 2 倍,而在青少年时期男性和女性的发病率几乎持平。女性患者中,存在胞质循环突变的患者发生非致死性心搏骤停/心源性猝死的概率增加了 2.7 倍,但胞质循环突变对男性发病的影响却不大。同样,心电图显示 QTc 间期延长的女性患者,当时程在 500~550 ms 和 >

550 ms 的范围内更容易 (大约 6 倍) 发生非致死性心搏骤停/心源性猝死,而男性患者仅仅当 QTc 间期 > 550 ms 时易发病<sup>[6]</sup>。虽然具有高危因素的 LQTS1/LQTS2 患者应该首选  $\beta$  受体阻滞剂治疗,但如果 LQTS 患者在服用  $\beta$  受体阻滞剂期间曾经发生过晕厥事件,那么这类患者发生心脏骤停的概率将增加<sup>[7]</sup>。

QT 间期表现正常的患者,LQTS 基因突变的类型和突变位点是其发生非致死性心搏骤停/心源性猝死的高危因素,而性别并不是 QT 间期表现正常患者发生心血管事件的高危因素<sup>[8]</sup>。在离子通道跨膜区域发生的错义突变,尤其是 LQTS1 和 LQTS3 的患者,可以用来预测 QT 间期正常的患者罹患心搏骤停和心源性猝死的危险。相反,QT 间期延长也不是这些患者发生猝死的绝对高危因素。

对于 LQTS1 的患者,当基因突变位点位于跨膜区域,无论错义和非错义突变,均增加了心血管事件的危险性<sup>[9]</sup>。这是因为连接 KCNQ1 通道亚单位的跨膜结构域的细胞内基因突变,通过蛋白激酶 A 影响肾上腺能通道,进而使 KCNQ1 基团磷酸化,增加了缓慢激活延迟整流钾通道电流 ( $I_{ks}$ ) 的功效,导致心律增快和心输出量增加,诱发了这些人群发生危及生命事件的危险<sup>[10]</sup>。

LQTS2 的患者,特别是女性患者,在青春期以后发生心血管事件的概率较高,而妇女中 LQTS2 型的患者比 LQTS1、LQTS3 型的患者更容易发生心血管事件<sup>[9]</sup>。

## 3 LQTS 与人类诱导多能干细胞

LQTS 的病因及其发病机制较为复杂,目前缺乏有效的诊断和治疗手段。尽管埋藏式心律转复

作者单位: 215006 苏州大学 (彭 程); 200233 上海交通大学附属第六人民医院心胸外科 (吕志前)

通信作者: 吕志前, Email: 18930177678@163.com

除颤器(ICD)是目前的推荐策略,但患者仍需服用足够剂量的 $\beta$ 受体阻滞剂及相应的离子通道阻滞剂,针对钾、钠通道基因突变进行特异治疗。然而不同的药物(离子通道阻滞剂)种类及剂量,以及不同基因型,都可能导致不同的疗效。

LQTS 的诊断和治疗亟待实质性的突破和提高,而这些需要理想的疾病模型。目前研究对象仅限于动物模型(基因敲除或转基因小鼠模型)和相应的取自模型动物心脏的心肌细胞和转基因细胞株。前者受限于不同物种之间的巨大差异。如人的心率 $<100$ 次/分,而小鼠的心率 $\geq 400$ 次/分。况且离子通道类型,基因表达也存在着差异。转基因细胞株是通过将突变的离子通道类型基因导入人类细胞系(人胚胎肾脏细胞等)建立的。而 LQTS 的转基因细胞株并非心肌细胞,亦非兴奋性细胞,因此,其应用价值仅限于对个别离子通道的、孤立的研究,不能体现患者心肌复杂的生理状况及病理改变。

理想的 LQTS 疾病模型是患者自身的心脏和心肌细胞,心脏活检、随后的心肌细胞分离及培养都存在安全、伦理和技术上不可逾越的障碍。心脏活检获得的心肌细胞会迅速发生结构崩解,失去功能,无法在体外存活、传代、冻存,并且心脏活检也无法获得全部心房细胞、心室细胞和节律细胞。心脏活检获得的心肌细胞不能用作体外模型。

人类诱导多能干细胞(hiPSCs)的方法和技术有助于建立 LQTS 患者自身心肌细胞疾病模型<sup>[11]</sup>,由 hiPSCs 分化而来的心肌细胞与从人类胚胎干细胞分化来的心肌细胞具有相同的功能<sup>[12]</sup>。自从 hiPSCs 的方法和技术面世和成熟以来,对于 iPSCs 的研究花费了大量的人力、物力,并获得了巨大的成功。科学家们已成功地将其 hiPSCs 分化为具有较健全功能的神经细胞、肝脏细胞、血液细胞及心肌细胞等<sup>[13-15]</sup>,并对 hiPSCs 分化而来的心肌细胞进行电生理学检测,发现其具有心房细胞、心室细胞相似的特异性电生理学特征<sup>[16]</sup>。2010 年以来,许多国家的研究者已经获得 LQTS 患者自身的 iPSCs 并由之分化为心肌细胞,如 Moretti 等<sup>[13]</sup>从一个已知 KCNQ1 突变的 LQTS 1 型患者身上获得了皮肤成纤维细胞,运用逆转录病毒法获得了多能干细胞,同时对其进行诱导分化获得了心肌细胞,其中的每个细胞均表现出心室、心房样,这些细胞的动作电位时程均有明显的延长。同样,日本科学家

Itzhaki 等<sup>[17]</sup>从一个已知 KCNH2 突变的 LQTS 2 型患者身上获得了皮肤成纤维细胞,发现与对照组相比,LQTS 2 型患者自身 iPSCs 分化的 CMs (iPSC-CMs),其动作电位的时程延长,复极化的速度减慢。此外,新加坡国立心脏中心的 WEI 教授同样在 iPSC-CMs 领域取得了巨大的成就<sup>[18,19]</sup>。

LQTS 1,2 型患者自身 iPSCs 分化的 CMs(自此命名为 hiPSC-CMs)<sup>[17,20]</sup>建立全新的疾病模型一经问世,其潜能立即得到国际医药界和学术界的首肯。iPSCs 分化而来的心肌细胞有一定剂量依赖性,增加 L 型钙离子通道激活剂、Bay K 8644、 $\beta$ 受体激活剂和异丙肾上腺素的剂量,其自主搏动频率会增加<sup>[18]</sup>,利用其相关的特性可以进行高通量药物筛选。现今国外多家知名生物制药公司都在尝试以 hiPSC-CMs 为模型进行高通量药物筛选。

LQTS 患者自身 iPSCs 分化的 hiPSC-CMs 疾病模型的建立,将为高通量药物筛选,新药开发等提供良好的技术平台<sup>[21,22]</sup>。此外,hiPSC-CMs 经对突变基因矫正后,可用来替换病变的心肌细胞,以治疗病患。应用患者自身 hiPSC-CMs,可以极大地提高 LQTS 治疗的效果,减少社会和患者的负担,提高患者的存活率和生活质量。与此同时,患者自身 iPSC 库的建立,可以在未来 10~20 年,支撑对 LQTS 药物的研发。我们以此作为平台,对 LQTS 进行长期的全方位系统性的科研:(1)增进对 LQTS 的基因型/表现型关系,病生理(心电传导,离子通道)等方面的了解。(2)有助于发现新的基因和基因突变。(3)患者自身 hiPSC-CMs 还可以为个性化的药物治疗奠定基础。(4)患者自身 hiPSC-CMs 还可成为新药筛选的平台。(5)患者自身 hiPSC-CMs 替换病变的心肌细胞。

由此可见,建立 LQTS 患者自身心肌细胞模型,并建立 LQTS 患者 hiPSCs 库,评估抗心律失常药物对钾、钠离子通道的影响以及 $\beta$ 受体阻滞剂降低神经系统兴奋性的作用机制,为将来发展对 LQTS 的个性化治疗和干细胞替代治疗具有重要意义。

## 参 考 文 献

- [1] Dambrot C, Passier R, Atsma D, et al. Cardiomyocyte differentiation of pluripotent stem cells and their use as cardiac disease models[J]. Biochem J, 2011, 434(1):25-35.
- [2] Wu G, Ai T, Kim JJ, et al. alpha-1-syntrophin mutation and the long-QT syndrome: a disease of sodium channel

- disruption[J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2008, 1(3): 193-201.
- [3] 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.
- [4] Tester DJ, Ackerman MJ. Genetic testing for potentially lethal, highly treatable inherited cardiomyopathies/channelopathies in clinical practice[J]. *Circulation*, 2011, 123(9): 1021-1037.
- [5] Cummings S, Priori S. Genetics of cardiac arrhythmias[J]. *Minerva Med*, 2011, 102(3): 209-222.
- [6] Costa J, Lopes CM, Barsheshet A, et al. Combined assessment of sex-and mutation-specific information for risk stratification in type 1 long QT syndrome[J]. *Heart Rhythm*, 2012, 9(6): 892-898.
- [7] Goldenberg I, Bradley J, Moss A, et al. Beta-blocker efficacy in high-risk patients with the congenital long-QT syndrome types 1 and 2: implications for patient management[J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2010, 21(8): 893-901.
- [8] Goldenberg I, Horr S, Moss AJ, et al. Risk for life-threatening cardiac events in patients with genotype-confirmed long-QT syndrome and normal-range-corrected QT intervals[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 57(1): 51-59.
- [9] Matavel A, Medei E, Lopes CMB. PKA and PKC partially rescue long QT type 1 phenotype by restoring channel-PIP2 interactions[J]. *Channels (Austin)*, 2010, 4(1): 3-11.
- [10] Barsheshet A, Goldenberg I, O-Uchi J, et al. Mutations in cytoplasmic loops of the KCNQ1 channel and the risk of life-threatening events: implications for mutation-specific response to  $\beta$ -blocker therapy in type 1 long-QT syndrome[J]. *Circulation*, 2012, 125(16): 1988-1996.
- [11] Ren Y, Lee MY, Schliffke S, et al. Small molecule Wnt inhibitors enhance the efficiency of BMP-4-directed cardiac differentiation of human pluripotent stem cells[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2011, 51(3): 280-287.
- [12] Zhang J, Wilson GF, Soerens AG, et al. Functional cardiomyocytes derived from human induced pluripotent stem cells[J]. *Circ Res*, 2009, 104(4): e30-e41.
- [13] Moretti A, Bellin M, Welling A, et al. Patient-specific induced pluripotent stem-cell models for long-QT syndrome[J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(15): 1397-1409.
- [14] Zwi L, Caspi O, Arbel G, et al. Cardiomyocyte differentiation of human induced pluripotent stem cells[J]. *Circulation*, 2009, 120(15): 1513-1523.
- [15] Freund C, Davis RP, Gkatzis K, et al. The first reported generation of human induced pluripotent stem cells (iPS cells) and iPS cell-derived cardiomyocytes in the Netherlands[J]. *Neth Heart J*, 2010, 18(1): 51-54.
- [16] Warren L, Manos PD, Ahfeldt T, et al. Highly efficient reprogramming to pluripotency and directed differentiation of human cells with synthetic modified mRNA[J]. *Cell Stem Cell*, 2010, 7(5): 618-630.
- [17] Itzhaki I, Maizels L, Huber I, et al. Modelling the long qt syndrome with induced pluripotent stem cells[J]. *Nature*, 2011, 471(7337): 225-229.
- [18] Wei H, Tan G, Manasi, et al. One-step derivation of cardiomyocytes and mesenchymal stem cells from human pluripotent stem cells[J]. *Stem Cell Res*, 2012, 9(2): 87-100.
- [19] Wei H, Zhang G, Qiu S, et al. Hydrogen sulfide suppresses outward rectifier potassium currents in human pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes [J]. *PLoS One*, 2012, 7(11): e50641.
- [20] Mehta A, Chung YY, Ng A, Iskandar F, et al. Pharmacological response of human cardiomyocytes derived from virus-free induced pluripotent stem cells[J]. *Cardiovasc Res*, 2011, 91(4): 577-586.
- [21] Carvajal-Vergara X, Sevilla A, D'Souza SL, et al. Patientspecific induced pluripotent stem-cell-derived models of LEOPARD syndrome[J]. *Nature*, 2010, 465(7299): 808-812.
- [22] Matsa E, Rajamohan D, Dick E, et al. Drug evaluation in cardiomyocytes derived from human induced pluripotent stem cells carrying a long QT syndrome type 2 mutation[J]. *Eur Heart J*, 2011, 32(8): 952-962.

(收稿:2013-05-03 修回:2013-09-18)

(本文编辑:朱 映)