

研究论著

DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2022.09.014

不适当窦性心动过速伴 SCN10A 基因突变 一家系分析

欢迎扫码观看
文章视频简介

叶佳云 陈雪贞 廖雄宇 覃丽君

【摘要】 目的 探讨窦性心动过速与 SCN10A 基因之间的关系。方法 收集一不适当窦性心动过速伴 SCN10A 基因变异家系的资料。以“窦性心动过速”“SCN10A”为检索词，对以下数据库的相关论文进行检索：生物医学文献数据库（PubMed）、根哥学术（GeenMedical）、CNKI、万方数据知识服务平台、维普中文科技期刊数据库，收集并分析检索到的 SCN10A 相关心脏疾病的文献资料。结果 患儿男，12 岁，因剧烈运动后头晕、四肢乏力伴脸色苍白 5 年余，发现心率增快 2 年余入院，其父亲、姑母、胞姐均有“窦性心动过速”病史。患儿心电图示窦性心动过速（心率 120~130 次/分）。全外显子基因测序检测结果示其携带 SCN10A 及 CACNA1S 基因突变，其胞姐基因变异位点一代测序显示相同的基因突变。检索文献共收集到 5 篇与 SCN10A 基因相关心脏疾病的文献，提及 SCN10A 基因与心脏传导系统功能和多种心律失常密切相关，其中包括心房颤动、Brugada 综合征、心力衰竭、心肌肥厚等。结论 SCN10A 基因突变或与不适当窦性心动过速相关，这或能为其治疗提供新思路、新方向，但仍需进一步研究加以验证。

【关键词】 不适当窦性心动过速；SCN10A；基因突变

Clinical analysis of a family of inappropriate sinus tachycardia with gene variation of SCN10A Ye Jiayun, Chen Xuezheng, Liao Xiongyu, Qin Lijun. Department of Pediatrics, Sun Yat-sen Memorial Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510120, China
Corresponding author, Qin Lijun, E-mail: qinlijun@163.com

【Abstract】 **Objective** To investigate the association between sinus tachycardia and SCN10A gene. **Methods** A case of patient with inappropriate sinus tachycardia and SCN10A gene mutation was analyzed. Using the keywords of “sinus tachycardia” and “SCN10A”, relevant literatures were searched from PubMed, GeenMedical, CNKI, WangFang and Vip databases. Literatures of SCN10A-related heart disease were collected and analyzed. **Results** A 12-year-old boy was admitted to the hospital with “dizziness, weakness of limbs with pale after strenuous exercise for 5 years, and increased heart rate for 2 years”. The father, father’s sister and the boy’s sister had a medical history of “sinus tachycardia” in the family. The electrocardiogram showed sinus tachycardia (heart rate 120-130 bpm). Whole exon sequencing revealed that the patient carried SCN10A and CACNA1S gene mutation. His sister had the same gene mutation. Five literatures of SCN10A-related heart diseases were collected, and the results showed that SCN10A gene was closely related to cardiac conduction system function and various arrhythmias, including atrial fibrillation, Brugada syndrome, heart failure and myocardial hypertrophy, etc. **Conclusion** In this study, it is believed that SCN10A gene mutation is closely related to inappropriate sinus tachycardia, which may provide new ideas and new directions for the treatment of inappropriate sinus tachycardia, further studies are needed to verify it.

【Key words】 Inappropriate sinus tachycardia; SCN10A; Gene mutation

窦性心动过速是指窦房结所控制的心率超过 100 次/分，是最常见的一种心动过速类型。窦性心动过速可由多种原因引起，除生理性因素（运动、焦虑等）或器质性心脏病继发引起的窦性心动过速外，还存在一些不明原因的窦性心动过速被称为不适当窦性心动过速（IST）。近年来有研究显示 SCN10A 基因与心脏传导系统功能和多种心律失常密切相关，本文报道了 1 例 IST 伴 SCN10A

基因突变患儿及其家系，并结合文献探讨 IST 与 SCN10A 基因之间的关系。

对象与方法

一、一例 IST 伴 SCN10A 基因突变患儿临床资料的收集

选取中山大学孙逸仙纪念医院 2021 年 2 月收

住院的 IST 患儿 1 例，其伴 SCN10A 基因突变，收集并分析其病史、体格检查、实验室检查、辅助检查及治疗等资料。

二、文献检索

以“窦性心动过速”“SCN10A”为检索词，对以下数据库的相关论文进行检索：生物医学文献数据库 (PubMed)、根哥学术 (GeenMedical)、CNKI、万方数据知识服务平台、维普中文科技期刊数据库，收集并分析检索到的 SCN10A 相关的心脏疾病的文献资料。

结 果

一、一例 IST 伴 SCN10A 基因突变患儿的临床资料

1. 主诉、病史及体格检查

患儿男，12 岁，因剧烈运动后头晕、四肢乏力伴脸色苍白 5 年余，发现心率增快 2 年余于 2021 年 2 月 5 日入院，主要表现为剧烈运动后出现头晕、四肢乏力伴脸色苍白，休息后可缓解。患儿平素多汗，运动耐量稍差（能完成 60 m 跨栏及 100 m 短跑，不能完成 800 m 长跑），日常活动不受限，没有其他不适。外院心电图：窦性心动过速（心率 120~130 次/分）。家族中患儿父亲、姑母、胞姐均有“窦性心动过速”病史，患儿祖父、祖母、外祖父、外祖母均无类似病史。体格检查：生命体征平稳，精神反应可。心率 128 次/分，心律整齐，心音有力，各瓣膜听诊区未闻及杂音。肺、腹部及神经系统检查未见异常。

2. 实验室及辅助检查

血、尿、粪常规未见异常，肝功能、心功能、肾功能、电解质、凝血常规、肌钙蛋白定量 (I+T)、N- 端脑钠肽前体、甲状腺功能、ESR、

CRP、RF、抗 O、抗链球菌脱氧核糖核酸酶 B (ADNaseB)、血细胞形态、EB 病毒 DNA 定量 (全血 + 血浆)、呼吸道 A 群链球菌、抗盐水可提取性核抗原 (ENA) 抗体 11 项、尿香草苦杏仁酸肌酐比值均未见明显异常。

2021 年 2 月 5 日心电图：窦性心动过速（心率 120~130 次/分）。2021 年 2 月 8 日 24 h 动态心电图（24 h 内不同时间段的描述结果）：①窦性心律与房性心律、加速的房性心律相交替，以窦性心律为主，偶见心律不齐，心室率 54~173 次/分（平均 88 次/分），心室率在 100 次/分以上占总数的 22.7%；②窦性心律，心率 56~173 次/分；间见 MV3 及 MV5 P 波倒置、双向样改变，未排除存在房性心律、加速的房性心律可能，心室率 56~89 次/分；③ MV3 偶见 T 波倒置。胸部 X 线片：心胸比 0.42。心脏彩色多普勒超声（彩超）、心脏冠状动脉 CT 血管成像 (CTA)、心脏 MRI 平扫 + 增强 + 心脏功能检查未见异常。

3. 基因检测结果

2021 年 3 月 20 日全外显子基因测序：①本次未检测出已报道的与受检者表型（窦性心动过速、心律不齐等）疾病相关的致病、可能致病性突变位点。②本次检测发现受检者携带 SCN10A 及 CACNA1S 基因各存在 1 个意义未明突变，见表 1。③受检者胞姐基因突变位点一代测序显示相同的基因突变，见图 1。家族中其他存在 IST 的患者由于家庭经济原因未接受基因检测。受检者患病家系图谱见图 2。

4. 诊疗经过

患儿被诊断为 IST，治疗上予磷酸肌酸钠、左卡尼汀口服溶液（东维力）、果糖二磷酸钠口服溶液（瑞安吉）营养心肌等。经治疗后患儿病情稳定，一般情况好，自觉无不适后予办理出院。出院后电话随访至 2022 年 2 月，自觉无不适。

表 1 一例 IST 伴 SCN10A 基因突变患儿全外显子基因测序结果

基因	染色体位置 ^a	参考序列 cDNA/ 蛋白质水平	人群频率	突变 类型	变异 来源	遗传 方式	致病等级 (ACMG)	临床关联疾病
SCN10A	chr3: 38770094	NM_006514.2 c.2579T>C (p.Val860Ala)	0.00004 (gnomAD) rs781073957	杂合 突变	父亲	AD	意义未明	家族性发作性疼痛综合征 2 型 (OMIM #615551) Brugada 综合征 1 型
CACNA1S	chr1: 201042769	NM_000069.2 c.2065G>A (p.Gly689Ser)	0.00003 (gnomAD) rs753313121	杂合 突变	父亲	AD	意义未明	恶性高热易感性 5 型 (OMIM #601887) 等

注：^a参考基因组版本号 Human GRCH37/hg19；AD 为常染色体显性遗传；ACMG 为美国医学遗传学与基因组学学会。

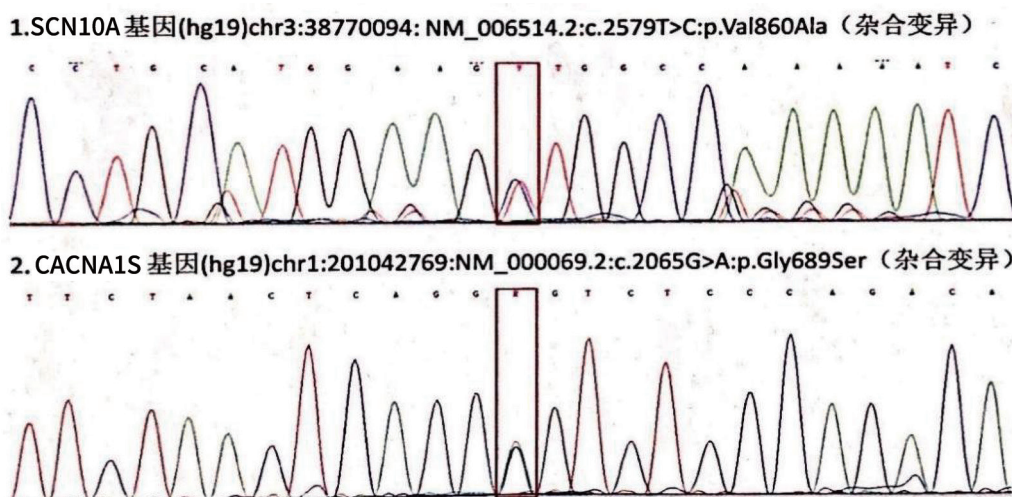
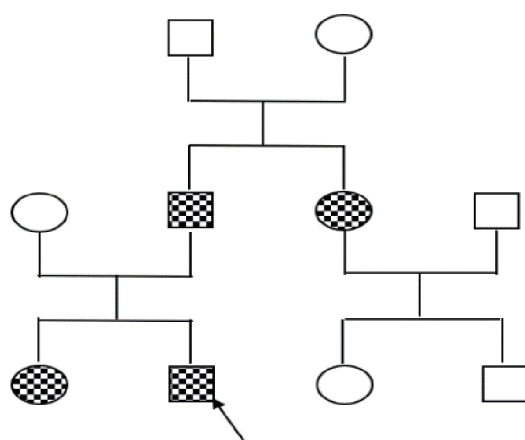


图1 一例IST伴SCN10A基因突变患儿胞姐基因突变位点一代测序验证结果



注: ●代表女性患病; ■代表男性患病; ○代表正常女性; □代表正常男性; 所指为先证者

图2 一例IST伴SCN10A基因突变患儿家系图谱

二、文献检索结果

检索文献,共收集到5篇SCN10A基因相关心脏疾病的文献,均为电生理机制方面的基础研究,提及SCN10A基因与心脏传导系统功能和多种心律失常密切相关,其中包括心房颤动、Brugada综合征、心力衰竭、肥厚型心肌病等,见表2^[6-10]。没有检索到相关的病例报道。

讨论

窦性心动过速是对各种体力活动或病理生理应激的正常反应,可由多种原因引起,例如发热、甲状腺功能亢进、贫血、剧烈运动、低血容量、肺栓塞或肺梗死、心肌缺血、充血性心力衰竭以及休克^[1]。在排除生理性的因素(运动、焦虑等)或器质性心脏病继发引起的窦性心动过速外,还有一种窦性心动过速被称为IST,其于1979年被正式命名,是以静息或活动时与生理需求不相符的心率增快为特点的临床症状,起病隐匿,可持续数月甚至数年。IST临床表现个体差异大,轻重不一,可表现为心悸、呼吸困难、头晕、头痛甚至晕厥,并往往伴有运动耐量的减少^[23]。IST患者静息状态下窦性心律>100次/分(24h平均心率>90次/分且无原发病因),常伴有心悸,在人群中的发病率为1.2%。IST的发病机制尚未完全阐明,可能原因包括窦房结自律性增加、β肾上腺素超敏感、迷走神经张力减低及神经体液调节受损等^[45]。

本例患儿排除了生理性的因素或器质性心脏病继发引起的窦性心动过速。全外显子基因测序结果显示受检者携带SCN10A及CACNA1S 2个杂

表2 与SCN10A基因相关的心脏疾病文献统计表

序号	第一作者	电生理机制	与SCN10A基因相关的心脏疾病
1	段嘉霖 ^[6]	离子通道 Nav1.8异常	心房颤动、Brugada综合征等
2	Macri V ^[7]		心房颤动、心力衰竭等
3	Delaney JT ^[8]		心房颤动、心力衰竭、肥厚型心肌病等
4	陈晓梦 ^[9]		心房颤动、Brugada综合征等
5	吴愧 ^[10]		多种心律失常、心力衰竭、肥厚型心肌病等

合突变基因,目前未见关于这2个基因与IST关系的报道。

SCN10A基因位于人类染色体3P21-22区域,SCN10A基因编码的蛋白质产物为电压门控型Nav1.8通道的功能性 α 亚单位,基因的突变可能引起其结构或功能发生变化^[6]。有研究者证实SCN10A基因编码的Nav1.8在心肌细胞和心脏神经组织中均有表达。Nav1.8属于河豚毒素(TTX)不敏感的钠通道,具有缓慢激活和缓慢失活的特性,既往学者们认为其在神经元动作电位快速去极化以及重复放电中起重要作用,参与疼痛感知过程^[7,10]。近年来有研究显示SCN10A基因与心脏传导系统功能和多种心律失常密切相关,其中包括心房颤动、Brugada综合征等,同时还与非心脏特有的钠离子通道编码基因有关。虽然SCN10A/Nav1.8在心律失常中的作用机制以及在心肌细胞离子通道重构中的表达调节机制尚未明确,但有研究者认为SCN10A/Nav1.8将有希望成为心律失常、心力衰竭及心肌病等治疗的新靶点^[6,10]。目前临床上尚无明确的治疗方法可改善IST预后,使用的药物有 β 受体阻断剂、伊伐布雷定,部分使用药物治疗无效的患者可以接受导管射频消融改善疗效,但远期效果有限,且部分患者需进行多次消融,消融相关并发症的发生率亦随之升高^[4,12]。有动物实验研究结果显示阻滞钠离子通道可以使Nav1.8通路失活,从而抑制心房颤动的发生,因此研究者提出对于存在SCN10A基因突变的心律失常可以使用钠通道阻滞剂,但仍需进一步的研究验证^[8,9]。本例的SCN10A基因突变存在于人口数据库中(rs781073957, ExAC 0.01%),为新发突变,已被ClinVar数据库收录,但这种突变在SCN10A基因相关疾病中尚无个案报道,其临床意义也尚未明确。SCN10A基因突变为常染色体显性遗传,本例患儿的父亲及胞姐均携带SCN10A突变基因,且均有窦性心动过速的表现,考虑SCN10A基因突变与IST可能相关,这或能为IST的治疗提供新思路、新方向。

CACNA1S基因位于人类染色体1q32.1区域,编码电压门控钙通道(Cav1.1) α_1 亚单位,该通道是由2个 α_1 亚单位形成的孔隙,是由4个结构域(I~IV)组成的类似结构^[13]。据文献报道CACNA1S基因突变与恶性高热易感性5型有关,恶性高热是一种危及生命的骨骼肌高代谢状态,通常由挥发性麻醉剂和(或)去极化神经肌

肉阻断剂琥珀胆碱引起,除Ryanodine受体1突变外,CACNA1S基因突变也是恶性高热易感性增加的危险因素。与CACNA1S基因突变有关的疾病还包括低钾性周期性麻痹1型和甲亢性周期性麻痹1型^[14-15]。结合本例患儿的病史及各项检查,CACNA1S基因突变并不能解释其病情,但目前有些基因的功能仍有待发现,本例患儿的IST也有可能是多个不同基因突变协同作用的结果,这仍需进一步的研究证实。

综上所述,本文提示SCN10A基因突变或与IST相关,这有可能为IST的治疗提供新思路、新方向,但仍需进一步研究加以验证。

参 考 文 献

- [1] Oliveira I, Teles H, Seixo F, et al. Sinus tachycardia in the adolescent: the importance of differential diagnosis. *Acta Med Port*, 2019, 32 (7/8): 545.
- [2] 郭鹏召,曹雪明,张静. 不适当窦性心动过速临床诊治研究进展. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2022, 36 (2): 210-212.
- [3] 韩嘉明,高中山,马玉兰. 不适当窦性心动过速的研究进展. *心血管病学进展*, 2022, 43 (3): 253-257.
- [4] Sheldon R S, Grubb B P 2nd, Olshansky B, et al. 2015 heart rhythm society expert consensus statement on the diagnosis and treatment of postural tachycardia syndrome, inappropriate sinus tachycardia, and vasovagal syncope. *Heart Rhythm*, 2015, 12 (6): e41-e63.
- [5] Shabtaie S A, Witt C M, Asirvatham S J. Natural history and clinical outcomes of inappropriate sinus tachycardia. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2020, 31 (1): 137-143.
- [6] 段嘉霖,陶婧雯,李林凌,等. SCN10A在心脏组织中的表达及其在电生理中的作用. *心肺血管病杂志*, 2018, 37 (5): 466-468, 481.
- [7] Macri V, Brody J A, Arking D E, et al. Common coding variants in SCN10A are associated with the Nav1.8 late current and cardiac conduction. *Circ Genom Precis Med*, 2018, 11 (5): e001663.
- [8] Delaney J T, Muhammad R, Shi Y, et al. Common SCN10A variants modulate PR interval and heart rate response during atrial fibrillation. *Europace*, 2014, 16 (4): 485-490.
- [9] 陈晓梦. KCNQ1、SCN10A基因变异及其致心律失常的电生理机制. 上海: 上海交通大学, 2017.
- [10] 吴槐,李林凌,白融. SCN10A/Nav1.8与心血管疾病关系的机制和临床研究进展. *中华心血管病杂志*, 2021, 49 (3): 283-297.
- [11] Xue Y, Chidiac C, Herault Y, et al. Pain behavior in SCN9A (Nav1.7) and SCN10A (Nav1.8) mutant rodent models. *Neurosci Lett*, 2021, 753: 135844.
- [12] Olshansky B, Sullivan R M. Inappropriate sinus tachycardia. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61 (8): 793-801.

- [13] Chabrier S, Monnier N, Lunardi J. Early onset of hypokalaemic periodic paralysis caused by a novel mutation of the CACNA1S gene. *J Med Genet*, 2008, 45 (10): 686-688.
- [14] Beam T A, Loudermilk E F, Kisor D F. Pharmacogenetics and pathophysiology of CACNA1S mutations in malignant hyperthermia. *Physiol Genomics*, 2017, 49 (2): 81-87.
- [15] Bautistamedina M, Gallardoblanco H, Martinezgarza L, et al. Association study in Mexican patients with thyrotoxic hypokalemic periodic paralysis. *Biomed Rep*, 2020, 13 (4): 24.

(收稿日期: 2022-03-16)

(本文编辑: 洪悦民)

