

- 1569-1586.
- [2] KITAO A, MATSUI O, YONEDA N, et al. Differentiation between hepatocellular carcinoma showing hyperintensity on the hepatobiliary phase of gadoteric acid-enhanced MRI and focal nodular hyperplasia by CT and MRI [J]. Am J Roentgenol, 2018, 211(2): 347-357.
 - [3] XU F X, CAI L H, WANG L H. A case of serious adverse reaction after cerebral angiography caused by iohexol [J]. Chin Pharm J, 2012, 47(22): 1802.
 - [4] LI Z H, SUN Q L, KANG Z J. Clinical challenges and thinking on contrast medium-induced acute kidney injury in children [J]. Chin J App Clin Pediatr, 2018, 33(5): 326-330.
 - [5] PISTOLESI V, REGOLISTI G, MORABITO S, et al. Contrast medium induced acute kidney injury: a narrative review [J]. J Nephrol, 2018, 31(6): 797-812.
 - [6] MOMPER J D, YANG J, GOCKENBACH M, et al. Dynamics of organic anion transporter-mediated tubular secretion during postnatal human kidney development and maturation [J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2019, 14(4): 540-548.
 - [7] SCHWARTZ G, MUNOZ A, SCHNEIDER M F, et al. New equations to estimate GFR in children in CKD [J]. J Am Soc Nephrol, 2009, 20(3): 629-637.
 - [8] XU Y, ZHENG X, LIANG B, et al. Vitamins for prevention of contrast-induced acute kidney injury: a systematic review and trial sequential analysis [J]. Am J Cardiovasc Drugs, 2018, 18(5): 373-386.
 - [9] ALMENDAREZ M, GURM H S, MARIANI J J, et al. Procedural strategies to reduce the incidence of contrast-induced acute kidney injury during percutaneous coronary intervention [J]. JACC Cardiovasc Interv, 2019, 12(19): 1877-1888.
 - [10] CASTALDO P, FRASCÁ G M, BRIGANTE F, et al. Low incidence of nephrotoxicity following intravenous administration of iodinated contrast media: a prospective study [J]. Eur Radiol, 2019, 29(7): 3927-3934.
 - [11] PENG Y, HOU X L, WEI W R, et al. Diagnostic value of cystatin C in contrast associated acute kidney injury after transcatheter closure for children with congenital heart disease [J]. J Sichuan Univ, 2016, 47(4): 556-559.
 - [12] XIAO Y J, LIU M, PENG D Y. Effect of astragalus injection on neutrophil gelatinase associated lipocalin level in patients with contrast-induced nephropathy [J]. J Clin Nephrol, 2019, 19(8): 590-593.
 - [13] SCHNEIDER G, SCHÜRHOLZ H, MILES A, et al. Safety and adverse effects during 24 hours after contrast-enhanced MRI with gadobenate dimeglumine (Multi Hance) in children [J]. Pediatr Radiol, 2013, 43(2): 202-211.
 - [14] MARTÍ-BONMATÍ L, VEGA T, BENITO C, et al. Safety and efficacy of omniscan (gadodiamide injection) at 0.1 mmol/kg for MRI in infants younger than 6 months of age: phase III open multicenter study [J]. Invest Radiol, 2000, 35(2): 141-147.
 - [15] PAN C, REN Y, SHEN S. Risk assessment model of contrast-induced acute kidney injury [J]. Adverse drug reactions journal, 2019, 21(2): 129-134.
 - [16] NAMAZI M H, ALIPOURPARSA S, ROOHIGILANI K, et al. Is it necessary to discontinue metformin in diabetic patients with GFR > 60 mL/min per 1.73 m² undergoing coronary angiography: a controversy still exists? [J]. Acta Biomed, 2018, 89(2): 227-232.
 - [17] POTTEL H, DUBOURG L, GOFFIN K, et al. Alternatives for the bedside schwartz equation to estimate glomerular filtration rate in children [J]. Adv Chronic Kidney Dis, 2018, 25(1): 57-66.
 - [18] FU J Y, ZHAO J, ZHU Y L, et al. The correlation between gestational diabetes blood circulation chemotactic factor level and maternal blood lipid, renal function and neonatal birth weight [J]. J Nanjing Med Univ (Natur Scien), 2017, 37(4): 482-484.
 - [19] PERAZZO S, REVENIS M, MASSARO A, et al. A new approach to recognize neonatal impaired kidney function [J]. Kidney Int Rep, 2020, 5(12): 2301-2312.

(编辑:邓境)

(收稿日期:2021-11-17 修回日期:2022-01-23)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2023.07.013

• 论著 •

SCN5A 基因突变相关儿童心律失常临床分析

张海燕, 姚如恩, 许静 (上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心, 上海 200127)

[摘要]目的:探讨 SCN5A 基因突变与儿童心律失常的关系。方法:回顾分析 2018 年 1 月至 2020 年 6 月我院诊治的 8 例心律失常合并 SCN5A 基因突变患儿的临床资料。结果:8 例患儿中男 7 例、女 1 例, 年龄 5.5(2.5~7.0) 岁。晕厥发作为主要临床表现, 发生率为 87.5%(7/8)。其中 1 例晕厥发作为室性静止、房扑有关, 6 例晕厥发作为室性心动过速发生有关。6 例发生室性心动过速的患儿中, 结合心电图及基因检查, 4 例诊断为 Brugada 综合征(Brs), 1 例为 3 型长 QT 间期综合征(LQT3), 1 例为 Brs 合并 LQT3。3 例患儿合并有左心功能射血分数的明显下降。结论:SCN5A 基因突变与儿童恶性心律失常有关, 需要引起重视, 必要时应尽早行基因组测序予以精准的治疗。

[关键词] SCN5A 基因; Brugada 综合征; 长 QT 间期综合征

[中图分类号] R725.4

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2023)07-0048-04

作者简介:张海燕(1973.05-), 女, 大学专科, 主管技师, 主要从事儿童心电功能的综合评价工作, E-mail: haiyan73may@sina.cn。

通信作者:许静(1971.03-), 女, 大学本科, 副主任医师, 主要从事儿童意识障碍等脑功能的综合评价工作, E-mail: xujing321@tom.com。

Clinical Analysis of SCN5A Gene Mutation Related Arrhythmia in Children

Zhang Haiyan, Yao Ru'en, Xu Jing (Shanghai Children's Medical Center, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200127, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the correlation between SCN5A gene mutation and arrhythmia in children. **Methods:** Clinical data of 8 patients with arrhythmia complicated with SCN5A gene mutation diagnosed and treated in our hospital from Jan. 2018 to Jun. 2020 were retrospectively analyzed. **Results:** Among the 8 patients, 7 were males and 1 was female, with age of 5.5 (from 2.5 to 7.0) years. Syncope was the main clinical manifestation, with an incidence of 87.5% (7/8). One case of syncope was related to sinus arrest and atrial flutter, and 6 cases were related to ventricular tachycardia. Combined with electrocardiogram and gene examination in 6 cases of ventricular tachycardia, 4 cases were diagnosed as Brugada syndrome (Brs), 1 case was type 3 long QT interval syndrome (LQT3), and 1 case was Brs complicated with LQT3. Three patients had significant decrease of left ventricular function. **Conclusion:** SCN5A gene mutation is associated with malignant arrhythmia in children, which needs to be paid attention to. If necessary, genome sequencing should be carried out as soon as possible for accurate treatment.

[Keywords] SCN5A gene; Brugada syndrome; long QT interval syndrome

近年来随着基因测序工作的开展,基因突变在心律失常特别是恶性心律失常发生中的作用受到日益重视。有研究表明 SCN5A 基因突变与多种心脏疾病的发生有着密不可分的关系,尤其与临床的一些恶性心律失常的发生密切相关,且临床表现呈多样性^[1],有关 SCN5A 基因突变与心律失常相关性的基础及临床研究日益得到重视。本文拟通过对 2018 年 1 月至 2020 年 6 月收治的 8 例心律失常合并 SCN5A 基因突变患儿的临床资料分析,以提高对儿童 SCN5A 基因突变临床意义的认识。

1 对象和方法

回顾性分析我院 2018 年 1 月至 2020 年 6 月诊治为心律失常合并 SCN5A 基因突变 8 例患儿的临床特征。8 例患儿中,男 7 例、女 1 例,年龄 5.5 (2.5~7.0) 岁。所有基因检测均经医院医学伦理审核,患儿父母知情同意后进行。抽

取患儿及父母外周血各 2 mL 进行医学全外显子检测,检测分为突变筛查(高通量测序技术)、基因数据分析(生物信息学及临床信息分析技术)和疑似致病突变验证(Sanger 测序技术)3 个主要步骤。

2 结果

2.1 基因检测

8 例患儿 SCN5A 突变均为杂合突变。1 例为新突变;其余 7 例中,4 例突变来自父亲,2 例来自母亲,1 例发生两个位点突变,分别来自父母亲。病例 4 位点突变为无义突变,按照美国医学遗传学会(ACMG)突变分类标准^[2]为可致病性突变;病例 8 位点突变为剪接位点突变,按照 ACMG 突变分类标准为不确定致病意义突变;其余病例基因突变均为错义突变,按照 ACMG 突变分类标准为可致病性突变。见表 1。

表 1 8 例 SCN5A 基因突变相关儿童心律失常临床特征

病例	性别	年龄	SCN5A 突变情况	临床表现	心脏彩超	心电图主要改变	治疗	转归
1	男	7 岁	c.665G>A(杂合,父亲携带)	发作性心悸、面苍、活动耐量下降	左室呈球样扩张,左心收缩功能低下(EF 32%)	房速、房颤	地高辛、索他洛尔	好转
2	男	5 岁	c.2729C>T(杂合,父亲携带)	胸痛、晕厥	正常	V1~V3 导联 ST 段弓背向上抬高 0.2~0.4 mV、室速	美托洛尔	好转
3	男	7 岁	c.4894C>T(杂合,父亲携带)	头晕、晕厥	正常	窦缓、窦性静止、房扑	起搏器植入	好转
4	男	3 岁	c.892G>A(杂合,新突变)	反复晕厥	正常	室速、QT 延长(QTc 501 ms)	普奈洛尔	好转
5	男	15 岁	c.949A>T(杂合,母亲携带)	反复晕厥	左房左室增大,左心收缩功能降低(EF 43%)	室速、V1 导联 ST 段弓背向上抬高 0.3 mV	转复除颤器(ICD)植入,普耐洛尔	好转
6	女	2 岁	c.674G>A(杂合,母亲携带);c.5129C>T(杂合,父亲携带)	晕厥	正常	室速、V1~V3 导联 ST 段弓背向上抬高 0.2~0.3 mV	普奈洛尔	好转
7	男	1 岁	c.845G>A(杂合,母亲携带)	生长发育落后、反复阿斯发作	左室心肌组织疏松,左房左室增大,左心收缩功能低下(EF 28%)	室速、室扑、V1 导联 ST 段上抬 0.3 mV、QT 延长(QTc 450 ms)	胺碘酮、艾司洛尔	死亡
8	男	6 岁	c.1890G>A(杂合,父亲携带)	晕厥	正常	室速、V1~V3 导联 ST 段弓背向上抬高 0.2 mV	普奈洛尔	好转

2.2 临床表现及治疗转归

8 例患儿中 7 例患儿的主要临床表现为晕厥发作,发生率为 87.5%。其中 1 例晕厥发作与心动过缓有关,结合其(动态)心电图窦性静止、房扑表现,诊断病态窦房结综合征(SSS)。6 例晕厥发作与室性心动过速(室速)的发生有关,结合(动态)心电图,其中 4 例出现右胸导联 ST 抬高(图 1 为其中 1 例代表性心电图表现),诊断为 Brugada 综合征(Brs);1 例(动态)心电图为 QT 间期明显延长(见图 2),且结合 SCN5A 基因突变诊断为 3 型长 QT 间期综合征

(LQT3);1 例患儿心电图出现间歇性 QT 间期明显延长及右胸 V1~V2 导联 ST 抬高,并结合 SCN5A 基因突变,诊断为 Brs 合并 LQT3。此外,1 例患儿的主要临床表现为发作性心悸、面色苍白及运动耐量下降,(动态)心电图显示阵发性房颤、房速,结合 SCN5A 基因检查诊断为家族性心房颤动可能。

8 例患儿均进行了心脏超声检查,5 例患儿心脏结构及心功能正常,3 例患儿左房左室明显增大合并有左心功能射血分数(LVEF)的明显下降。

1 例 SSS 患儿安装永久心脏起搏器后无晕厥发作;1 例 Brs 伴左室射血分数明显下降患儿予以埋藏式心脏复律除颤器(ICD)植入治疗并辅以普萘洛尔药物治疗后无晕厥发作,但随访心脏超声检查心功能无明显好转;其余 6 例分别予以 β 受体阻滞剂(普萘洛尔、美托洛尔)、索他洛尔、胺碘酮治疗随访,5 例晕厥发作有所减少,1 例治疗无效死亡。



V1~V3 导联 ST 段弓背向上抬高 0.2 mV

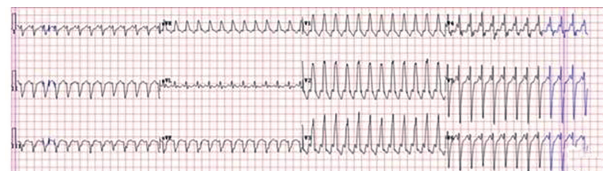


快速室速发作,频率 250 次/分

图 1 病例 8 心电图表现



QT 延长(QTc 501 ms)



快速室速发作,频率 200 次/分

图 2 病例 4 心电图表现

3 讨论

SCN5A 是染色体 3 上的基因,负责编码钠通道 NaV1.5, SCN5A 基因突变可引起心脏钠离子通道功能异常,其表型差异大,可以表现为无症状携带者,也可以导致致命性心律失常,如 Brs、SSS、家族性心房颤动、LQT3 等^[1,3]。有研究认为 SCN5A 基因突变为功能缺失性突变、功能获得性突变^[4-5]。

Brs 是以心电图右胸 V1~V3 导联特征性 ST 段抬高,反复发作心源性猝死或晕厥为特征的心脏电活动紊乱性疾病,与本研究报道的 5 例 Brs 患儿临床特征是一致的。Brs 的发生大多与 SCN5A 基因的功能缺失性突变有关,能引起 NaV1.5 功能损坏或数量减少,使 Na^+ 内流减少,而瞬时外向 K^+ 电流明显增加,且心外膜部位的外向电流明显强于心内膜,右室心外膜强于左室心外膜,所以出现心电图右胸导联的 J 点抬高和 ST 段的抬高。同时心外膜部位 II 相平台期的明显缺失会使其与其他心肌存有电位差导致局部性再除极,即 II 相折返,引发室性早搏过早发展,进而造成室速及室颤^[6]。Brs 极其

凶险、病死率也高,所以一经诊断即需要积极治疗。ICD 的植入是预防心脏猝死的主要方法,但它不能完全避免恶性心律失常的发生,且并不适用所有 Brs 患者,尤其低龄儿童。2015 年中国遗传性原发性心律失常综合征诊断与治疗专家共识和 2015 年欧洲心脏病学会室性心律失常管理和心脏性猝死预防指南均推荐,对于已植入 ICD 且有多次放电或存在 ICD 植入禁忌的 Brs 患者,可考虑药物治疗,奎尼丁为首选用药^[7-8],且大量研究显示,奎尼丁对于 Brs 患者效果明显,在儿童中的作用也已得到肯定^[9-10]。但是由于其较大的胃肠道反应,及市场上药物的缺乏使奎尼丁的临床应用存在一定局限性。 β 受体阻滞剂在 Brs 的应用存在很大争议,有研究认为是无效的^[11],但也有研究显示, β 受体阻滞剂对预防 Brs 室性心律失常的发生具有一定的疗效^[12]。本研究有 3 例 Brs 患儿应用 β 受体阻滞剂,短期随访也显示临床症状有所改善,其远期疗效有待于进一步密切随访。此外,有研究显示部分窦房结功能不良、特发性房颤也往往与 SCN5A 基因功能缺失改变有关^[5]。

LQT3 被认为与 SCN5A 基因功能获得性突变有关,可引起持续 Na^+ 内流,使动作电位平台期延长及心室复极延长导致 QT 间期延长,进一步可导致早期后除极,引发恶性心律失常的发作。早期观点认为一经诊断 LQT3 尤其有晕厥病史者,应预防性植入 ICD,但对低龄儿童存在一定的治疗困难。尽管美西律、氟卡尼等钠通道阻滞剂能缩短 LQT3 的 QT 间期,但有可能增加基因突变重叠综合征如 Brs 的猝死风险^[5,13]。本研究 1 例 3 岁 LQT3 合并室速反复晕厥发作的患儿应用普萘洛尔后临床症状有所改善,但其远期疗效有待于进一步密切随访。早期研究认为 β 受体阻滞剂对 LQT3 治疗是无效甚至有害的,但是近期的动物实验及临床试验显示 β 受体阻滞剂在 LQT3 治疗中能够有效预防室性心动过速、心室颤动等心律失常的发生;认为对于 LQT3 患者的治疗应将 β 受体阻滞剂作为第一选择,首选普萘洛尔,因为与其他 β 受体阻滞剂相比,其具有一定的钠离子通道阻滞作用且并具有较好的耐受性^[14-15]。

有研究显示单个 SCN5A 基因突变可引起 2 个及以上的疾病特征,即 SCN5A 重叠综合征^[4]。本研究报道 SCN5A 基因突变合并心律失常的患儿中,1 例同时存在右胸导联 ST 段抬高和 QT 间期延长的心电图改变,3 例合并左心扩大、心功能下降的扩张性心肌病表现。目前针对 SCN5A 突变引发扩张性心肌病的致病机制主要有两种观点:一种认为基因突变直接损伤心肌细胞,促进细胞凋亡导致扩张性心肌病;另一种则认为是基因突变通过诱导心律失常,影响血流动力学,继发心肌结构改变^[16]。

SCN5A 基因突变与儿童发生的恶性心律失常有关,当儿童中出现 Brs、长 QT 间期综合征、SSS、扩张性心肌病等表现,尤其是出现重叠综合征表现时需要引起重视,尽早予以基因组测序,有助于给予精准治疗。

参考文献:

- [1] VEERMAN C C, WILDE A A, LODDER E M. The cardiac sodium

- channelgene *SCN5A* and its gene product NaV1.5: role in physiology and pathophysiology [J]. *Gene*, 2015, 573(2): 177-187.
- [2] 王秋菊, 沈亦平, 邹玲仟, 等. 遗传变异分类标准与指南[J]. 中国科学: 生命科学, 2017, 47(6): 668-688.
- [3] ZAKLYAZMINSKAYA E, DZEMESHKEVICH S. The role of mutations in the *SCN5A* gene in cardiomyopathies [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1863(7 Pt B): 1799-1805.
- [4] WILDE A A M, AMIN A S. Clinical spectrum of *SCN5A* mutations: long QT syndrome, Brugada syndrome, and cardiomyopathy [J]. *JACC Clin Electrophysiol*, 2018, 4(5): 569-579.
- [5] 马芳芳, 李敏, 郑明奇, 等. *SCN5A* 基因突变与心律失常的研究进展[J]. 中华全科医学, 2019, 17(11): 1902-1906, 1978.
- [6] BRUGADA J, CAMPUZANO O, ARBELO E, et al. Present status of brugada syndrome: JACC state-of-the-art review [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 2(9): 1046-1059.
- [7] 胡大一, 郭继鸿, 刘文玲, 等. 遗传性原发性心律失常综合征诊断与治疗中国专家共识[J]. 中华心血管病杂志, 2015, 43(1): 5-21.
- [8] PRIORI S G, BLOMSTRÖM-LUNDQVIST C, MAZZANTIA, 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.
- [9] BOZIC B, UZELAC T V, KEZIC A, et al. The role of quinidine in the pharmacological therapy of ventricular arrhythmias quinidine [J]. *Mini Rev Med Chem*, 2018, 18(6): 468-475.
- [10] CROSSON J E, NIES M. Brugada syndrome in children [J]. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2015, 13(2): 173-181.
- [11] 刘慧慧, 单其俊. *SCN5A* 基因突变致相关遗传性心脏病[J]. 中国心脏起搏与心电生理杂志, 2019, 33(4): 348-352.
- [12] KAMAKURA T, WADA M, ISHIBASHI K, et al. Feasibility evaluation of long-term use of beta-blockers and calcium antagonists in patients with Brugada syndrome [J]. *Europace*, 2018, 20(F11): f72-f76.
- [13] 王爱芬. β -受体阻滞剂治疗 3 型长 QT 间期综合征的新观点 [J]. 临床荟萃, 2015, 30(1): 113-116.
- [14] CALVILLO L, SPAZZOLINI C, VULLO E, et al. Propranolol prevents life-threatening arrhythmias in LQT3 transgenic mice: implications for the clinical management of LQT3 patients [J]. *Heart Rhythm*, 2014, 11(1): 126-132.
- [15] 张庆, 李刚, 吴林. 原发性长 QT 综合征 3 型药物治疗的研究进展[J]. 中华心血管病杂志, 2018, 46(5): 411-414.
- [16] PETERS S, KUMAR S, ELLIOTT P, et al. Arrhythmic genotypes in familial dilated cardiomyopathy: implications for genetic testing and clinical management [J]. *Heart Lung Circ*, 2019, 28(1): 31-38.
- (编辑:曾敏莉)
(收稿日期:2021-11-21 修回日期:2022-02-15)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2023.07.014

• 综述 •

儿童 EB 病毒 T/NK 细胞淋巴组织增殖性疾病诊治进展

杨梅 综述, 于洁 审校 (重庆医科大学附属儿童医院, 儿童发育疾病研究教育部重点实验室, 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心, 儿童发育重大疾病国家国际科技合作基地, 儿童学重庆市重点实验室, 重庆 400014)

[中图分类号] R725.5

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2023)06-0051-04

Progress of Diagnosis and Treatment of Epstein-Barr Virus T/NK Cell Lymphoproliferative Diseases in Children

Yang Mei, Yu Jie (*Children's Hospital of Chongqing Medical University, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, China International Science and Technology Cooperation Center of Child Development and Critical Disorders, Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Chongqing 400014, China*)

EB 病毒 (EBV) T/NK 细胞淋巴组织增殖性疾病 (Epstein-Barr virus positive T/NK cell lymphoproliferative diseases, EBV+T/NK-LPDs) 是一组 T 细胞和 (或) NK 细胞感染 EBV 后克隆性增殖、浸润组织器官的异质性疾病。在儿童及青少年中, EBV+T/NK-LPDs 与恶性肿瘤相关的疾病主要包括 T/NK 细胞型慢性活动性 EBV 感染 (chronic active EBV infection, CAEBV) 和儿童系统性 EBV 阳性 T 细胞淋巴瘤 (systemic EBV-positive T-cell lymphoma of childhood, STLC)。2016 年世界卫生组织 (WHO) 淋巴肿

瘤分类修订版将 STLC 和 HV-LPD 纳入成熟 T/NK 淋巴瘤一类^[1]。儿童 EBV+T/NK-LPDs 发病罕见, 在亚洲人和中南美洲及墨西哥的土著居民中发病率较高^[2-4], 临床病程从急性暴发性到慢性迁延性, 预后差异大。其中 CAEBV 临床表现广泛, 从皮肤型 CAEBV 如种痘水疱病样淋巴组织增生性疾病 (hydroa vacciniforme-like lymphoproliferative disorder, HV-LPD) 和重症蚊虫叮咬过敏反应 (severe mosquito bite allergy, sMBA) 到以发热、肝脾淋巴结肿大等为表现的系统性 CAEBV。目前该类疾病发病机制尚不明确,

作者简介: 杨梅 (1996.12-), 女, 硕士, 主要从事儿童血液肿瘤疾病研究, E-mail: 1641005166@qq.com。