心源性猝死的遗传变异研究进展*

朱文根[1] 王岑[1] 洪葵[1,2]

[提要] 心源性猝死(SCD)可发生于儿童、青少年和成年人。成人 SCD 常与冠心病相关,而遗传性心脏病则能引起儿童、青少年 SCD 事件高发。基因突变与遗传性心脏病关系密切且其有助于预测 SCD 发生风险,遗传性心脏病可能还与单核苷酸多态性有关。了解遗传性心脏病的危险因素并对 SCD 高危患者进行基因检测,将有助于疾病诊断、更准确的危险分层以及治疗。本文就 SCD 的遗传学基础作一综述。

[关键词] 心源性猝死;遗传性心脏病;基因

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2016.10.003

[中图分类号] R54 [文献标志码] A

Advances in research on genetic variation of sudden cardiac death

ZHU Wengen[1] *WANG Cen*[1] *HONG Kui*[1,2]

([1]Department of Cardiology, the Second Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang, 330006, China; [2]Key Laboratory of Molecular Medicine of Jiangxi Province)

Corresponding author: HONG Kui, E-mail: hongkui88@163.com

Summary Sudden cardiac death(SCD) may occur in children, adolescents and adults. Adults suffer from SCD often associate with coronary heart disease, however, inherited heart diseases can cause high incidence of SCD in children and adolescents. Inherited heart diseases are closely related with mutations as well as single nucleotide polymorphism, which may help predict the risk of SCD. Understanding the risk factors of inherited heart diseases and performing a genetic testing in high-risk SCD patients will help the diagnosis of a disease, bring more accurate risk stratification and treatments. This article is to review the genetic basis of SCD.

Key words sudden cardiac death; inherited heart diseases; gene

心源性猝死(sudden cardiac death,SCD)是多种心脏疾病进展的终末期表现。研究发现,成年人 SCD 存在潜在的冠心病等病理基础,而儿童、青少年 SCD 则主要与遗传性心脏病有关。遗传性心脏病具有 SCD 高风险,主要包括原发性心电疾病与遗传性结构性心脏病两大类。基因突变已经被证实与遗传性心脏病密切关联,这有助于预测 SCD 发生风险。然而,携带相同致病基因突变的同一家族不同个体,其疾病外显率差异较大,说明疾病表型还可能与基因突变以外的因素有关。近年来,全

* 基金项目:国家自然科学基金(No:81530013)
[1]南昌大学第二附属医院心内科(南昌,330006)
[2]江西省分子医学重点实验室
通信作者:洪葵,E-mail: hongkui88@163.com

[27] KATTMAN S J, WITTY A D, GAGLIARDI M, et al. Stage-specific optimization of activin /nodal and BMP signaling promotes cardiac differentiation of mouse and human pluripotent stem cell lines[J]. Cell Stem Cell, 2011, 8: 228－240.

[28] REN Y M, LEE M Y, 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: 280－287.

[29] 赵霞,张晓刚,熊挺淋,等. 血管内皮生长因子对诱导多能干细胞向心肌细胞分化的影响[J]. 中国老年学杂志,2012,32(4):755－758.

[30] 马珂,刘通,黄炜,等. Apelin 促进人诱导性多能干细胞心肌定向分化的研究[J]. 中华老年心脑血管病杂志,2014,16(1):73－77.

[31] 刘通,卜庆婷,马珂,等. 心肌营养素-1 诱导小鼠诱导性多能干细胞心肌细胞定向分化的实验研究[J]. 心脏杂志,2013,25(3):307－322.

[32] WERNIG M, MEISSNER A, CASSADY J P, et al. c-Myc is dispensable for direct re programming of mouse fibroblasts[J]. Cell Stem Cell, 2008, 2: 10－12.

[33] MARTINEZ-FERNANDEZ A, NELSON T J, IKEDA Y, et al. c-MYC-Independent Nuclear Reprogramming Favors Cardiogenic Potential of Induced Pluripotent Stem Cells[J]. J Cardiovasc Translat Res, 2010, 3: 13－23.

[34] CHIN M H, MASON M J, XIE W, et al. Induced pluripotent stem cells and embryonic stem cells are distinguished bygene expression signatures[J]. Cell Stem Cell, 2009, 5: 111－123.

(收稿日期:2016-01-15)

基因组关联研究(GWAS)在大样本一般人群中确定了不少与心脏电活动、结构和功能紊乱相关的单核苷酸多态性(SNPs)。而心脏电活动、结构及功能异常是 SCD 发生的中间体表现型,说明这些 SNPs 与 SCD 发生密切相关[2]。了解遗传性心脏病的危险因素有助于辨别 SCD 的高危因素。对 SCD 高危患者进行基因检测有助于疾病诊断、更准确的危险分层以及治疗。以遗传倾向作为先导的分子生物学研究有助于明确疾病的发生机制和探索新的治疗方法。如何正确地利用遗传信息进行危险分层并量化 SCD 风险一直是心血管领域的重点与难点。本文就 SCD 的遗传学基础作一简要综述,为探讨 SCD 的生物学机制和临床转化应用措施提供新思路。

1 原发性心电疾病与 SCD

1.1 长 QT 综合征与 SCD

长 QT 综合征(LQTS)具有明显家族聚集性,约 70%的病例由基因缺陷所致。QT 间期延长易诱发尖端扭转型室性心动过速(Tdp),进而导致晕厥甚至 SCD。在所有 LQTS 亚型中,LQT1~3 最常见,分别为 KCNQ1、KCNH2 和 SCN5A 基因缺陷所致,而其他基因突变概率很低,不足以对家族成员风险评估。Jervell-Lange-Nielsen 综合征、LQT7 和 LQT8 还可能表现出一些心脏外的症状。Jervell-Lange-Nielsen 综合征与 KCNQ1 或 KCNE1 突变有关,常伴先天性重度感音神经性耳聋。Andersen-Tawil 综合征(LQT7)与 KCNJ2 突变有关,心外症状主要包括骨骼肌周期性麻痹和机体发育畸形,但 SCD 极少发生。Timothy 综合征(LQT8)与 CACNA1C 突变有关,其表型最为严重,病死率高,主要表现为多器官功能障碍,如 QT 间期明显延长、并指(趾)、先天性心脏畸形、免疫力低下、面部畸形等。Jervell-Lange-Nielsen 综合征和 LQT8 患者 QT 间期延长更为严重,心律失常事件发生更早,且疗效较差。

QT 间期异常延长可导致严重心律不齐,SCD 发生率更高。在一般人群中,包括 NOS1AP 基因在内的多个 SNPs 与 QT 间期异常显著相关,提示这些基因可能是 SCD 发生的候选基因[3-4]。在 LQTS 患者中,NOS1AP[5-6] 和 KCNQ1[7] 基因 SNPs 在 QT 间期异常和恶性心律失常发生中起着决定性作用[5]。对 LQTS 家族研究发现,携带 KCNQ1 基因突变(A341V)或 NOS1AP 两种 SNPs(rs4657139,rs16847548)中的任何一个变异,都将增加 SCD 的发生风险。另外,KCNQ1 基因 3′非编码区的 SNPs 可有效改变 LQT1 的疾病严重程度。国外一项研究在所有 LQT1 患者 KCNQ1 基因 3′非编码区中发现 6 个 SNPs,其中 rs2519184、rs8234 和 rs10798 以等位基因特异性方式与 QT 间期和症状发生相关[8]。

1.2 短 QT 综合征与 SCD

短 QT 综合征(SQTS)主要表现为 QT 间期缩短,伴室性和(或)房性心动过速。SQTS 是由一系列钾通道功能获得性突变(KCNH2、KCNQ1 和 KCNJ2)或钙通道功能缺失性突变(CACNB2b、CACNA1C 和 CACNA2D1)引起心脏复极加速而导致 QT 间期缩短。离子通道病在许多方面存在共同点,不同疾病间存在一定的表型重叠,如 KCNQl、KCNH2、KCNJ2 基因突变与 LQTS 及 SQTS 的发病有关;CACNB2 基因突变与 SQTS 及 BrS 的发病有关;CACNAIC 基因突变与 LQTS、SQTS 及 BrS 的发病均有关。SQTS 疾病表型仍变化多样,可从无症状到 SCD 发生。患者出生后第 1 年内发生 SCD 较为常见,提示 SQTS 可能是发生新生儿猝死综合征的原因之一。世界上 SQTS 家族较少,大多数基因突变只发现于某个或很少几个家族中,极大限制了基因型-表型间关系研究。尽管家族性 SQTS 出现在 44%有血缘关系的人群中,但基因检测阳性率特别低,故基因型和表现型关系尚需较大样本来进行估测。

1.3 Brugada 综合征与 SCD

Brugada 综合征(BrS)主要表现为右胸 V_1~V_3 导联(或上一肋间/下一肋间)ST 段抬高,伴致命性室性快速性心律失常发作引起反复晕厥甚至 SCD。目前已经发现 20 个基因与 BrS 发生密切相关:① 编码心脏钠通道相关基因(如 SCN5A、SCN1B 等);②编码心脏钾通道相关基因(KCN4、KCNE3 等);③编码心脏钙通道相关基因(如 CACNA1C、CACNB2 等);④调节心脏离子通道相关基因(如 PKP2、GPD1L、MOG1 等)。国外一项研究在 2 111 例 BrS 患者中发现 293 个 SCN5A 基因突变,以错义突变为主,且大部分突变位于钠通道跨膜区域,截短突变比错义突变表型更严重[8]。

一直以来,人们对 SCN10A 基因在 BrS 中的作用争议较大。Bezzina 等[9]在 BrS1 患者中发现,位于染色体 3p22 上 SCN10A 固有位点以及位于染色体 6q22 上 HEY2 基因附近存在与 BrS 明显相关的信号。最近研究表明,SCN10A 基因也在心肌细胞和特殊传导系统中表达,提示其在心脏电生理中也起着一定作用。携带 SCN10A 基因突变的 BrS 患者症状更严重,其 PR 和 QRS 间期显著延长。突变 SCN10A-R14L 或-R1268Q 与野生型 SCN5A 基因共表达分别使钠电流下降 79.4%和 84.4%,说明 SCN10A 基因可能为 BrS 的易感基因[10]。但有学者提出,虽然 SCN10A 基因变异与心律失常风险增高有关,但该基因对心脏电活动有何直接影响尚不明确。Van 等[11]通过去除 SCN10A 上的有关序列,发现 SCN5A 的表达明显减少,推测最初被确定

为引起 BrS 风险的 SCN10A 变异与低水平的 SCN5A 有关。因此，SCN10A 可能通过调节 SCN5A 的功能从而在心律失常和 SCD 中发挥重要的作用。

1.4 儿茶酚胺敏感性多形性室速与 SCD

儿茶酚胺敏感性多形性室性心动过速（CPVT）恶性程度最高，分为常染色体显性遗传和隐性遗传两种形式，分别与 RyR2 和 CASQ2 基因突变有关。在交感兴奋的条件下，RyR2 或 CASQ2 基因突变诱发的延迟后除极可能是 CPVT 的主要发病机制。然而，RyR2 或 CASQ2 基因筛查结果阳性率远远达不到 100%。目前 CPVT 基因型-表现型关系尚不够明确，Van 等[12] RyR2 基因 C 端突变比 N 端突变发生非持续性室性心动过速的风险更高。近年来也提出 CPVT 还可能与其他基因（CALM1，TRDN，ANK2 和 KCNJ2）的突变有关，但该突变是否致病仍需进一步证实[13-16]。

此外，其他一些原发性心电疾病也具有 SCD 高风险，如特发性心室颤动、早期复极综合征、进行性心脏传导障碍等。

2 遗传性结构性心脏病与 SCD

2.1 肥厚型心肌病与 SCD

肥厚型心肌（HCM）往往以 SCD 为初发症状，是青少年尤其是运动员 SCD 的首要原因。尽管 HCM 患者年病死率仅为 1%，但仍有一部分患者的症状极其严重，SCD 风险极高。目前认为编码肌小节蛋白的基因突变是 HCM 的主要发病基础，其中以 MYH7、MYBPC3 和 TnT 最常见。HCM 还与非肌小节基因突变有关，如 ACTN2、MYOZ2 和 JPH2 等。随着致病基因的不断发现，人们进行了不少基因型与表型及预后关系研究。一项荟萃分析对 2 459 例 HCM 患者进行分析发现，相比于肌小节基因突变阴性的患者，突变阳性患者发病越早，心脏肥厚程度越重，其疾病家族史或 SCD 家族史的发生率也更高[17]。约 5%HCM 患者携带多个肌小节基因突变，其表型更严重，SCD 风险更高[18]。在基因治疗方面，减少一种突变蛋白的生成可以在大约 6 个月或小鼠 1/4 的寿命时间内阻止心室壁增生、细胞解体和纤维化等 HCM 病理改变形成[19]。

2.2 扩张型心肌病与 SCD

扩张型心肌病（DCM）以渐进性左心室或双心室扩大为主要特征，常伴收缩功能障碍，临床表现多样且进行性加重。家族遗传缺陷在 DCM 发病过程中占有主导地位，主要呈常染色体显性遗传，仅少数为 X 连锁隐性遗传和线粒体遗传。相关基因缺陷主要包括编码肌小节蛋白及细胞骨架蛋白的基因等，其中不伴有传导障碍和（或）骨骼肌病变的致病基因主要包括 ACTC、TNNT2、MYH7 及 TTN 等，而伴有传导障碍的常见致病基因为 LMNA，伴随骨骼肌病变通常为 X 连锁隐性遗传，与 dystrophin 及 tafazzin 基因缺陷有关。近年来发现，SCN5A 基因也可直接导致 DCM[20]。其中，LMNA、DES 或 SCN5A 基因突变所致 DCM 患者可出现表型重叠。目前，DCM 基因检测对治疗的指导意义在于：合并心脏传导阻滞的 DCM 通常由 LMNA 突变所致，而携带 LMNA 或 DES 基因突变者高发 SCD，因此对这类患者建议在早期植入埋藏式心律转复除颤器而不是起搏器。然而，尽管基因检测十分重要，诊治 DCM 更应该基于全面综合的临床评估。

2.3 致心律失常性右室心肌病与 SCD

致心律失常性右室心肌病（ARVC）因纤维脂肪组织不同程度地取代右室心肌导致心脏进行性结构及功能障碍，最终可发生恶性室性心律失常甚至 SCD。通过连锁分析已经确定 12 种 ARVC 基因型，其中包括 5 种桥粒蛋白编码基因（JUP，PKP2，DSP，DSG2，DSC2），故认为 ARVC 是一种桥粒疾病。由于桥粒还存在于如皮肤等上皮细胞之间，故患者也会存在一些心脏外的症状，如 JUP 及 DSP 突变可分别导致常染色体隐性遗传的 Naxos 病和 Carvajal 综合征，常伴特征性的掌拓角化病和胎毛。Noorman 等[21]也在大多数 ARVC 患者的心肌活检组织中发现 Nav1.5 表达下降及分布异常而无 PKP2 结构及功能改变。下调 PKP2 基因表达后发现 PKP2 与 Nav1.5 的共定位异常，Nav1.5 电生理特征遭到破坏且表达下降[22]。这些都提示 SCN5A 基因异常可能直接或间接参与 ARVC 的发生。

3 获得性心脏疾病和 SCD

心肌缺血或梗死所致心肌纤维化或形成瘢痕是折返性室性心动过速的发生基质。已有临床资料表明，有心肌梗死或心脏骤停复苏后家族遗传史使得 SCD 发生风险增加 46%[23]。随后，不少关于急性心肌梗死后心室颤动/SCD 发生的研究也证实了这点，同时还指出某些遗传因子可作为缺血性心律失常独立的预测因素[24-25]。研究发现，冠心病合并恶性室性心律失常患者携带 SCN5A 基因突变可能增加猝死风险[26]。近年来，GWAS 研究发现 CXADR 和 BAZ2B 基因上的常见遗传变异可能与心室颤动/SCD 发生有关[27-28]。Bezzina 等[27]发现 CXADR 基因上的 SNP 位点（rs2824292）是急性心肌梗死后心室颤动发生的危险因素。rs2824292 可以降低 CXADR 的转录本丰度，携带该变异的心肌梗死动物模型表现出严重的心脏传导障碍和心律失常易感性[29]。值得注意的是，后来的研究又提出 rs2824292 与心肌梗死后心室颤动间关系仍有待商榷[30]。为探讨遗传变异与心脏骤停间关系，Ar-

king 博士[28]将 4 402 例心脏骤停患者与 3 万名正常人的基因进行比对分析发现,BAZ2B 基因发生变异(rs4665058)时,心脏骤停的发生概率显著增高,且往往会在缺乏任何预兆的情况下发生,病死率高达 95%[28]。

4 高通量测序与遗传性心脏病

高通量测序技术不仅提高了遗传性心脏病的致病基因克隆和鉴定的效率,还加速了人类对自身基因功能的认识。与连锁分析相比,高通量测序可以利用多个同类疾病的小家系进行综合研究。常染色体隐性遗传病最先受益于高通量测序技术,其次是 X 连锁遗传病。由于常染色体杂合变异一般较多,搜寻范围较广,故对常染色体显性遗传病的基因搜寻难度较大。但需要注意的是,高通量测序所检出的基因变异可能出现一定的假阳性和假阴性结果,已报道的致病基因变异被后续研究质疑。Bell 等[31]在已报道的 406 个与遗传病相关的基因突变中发现,有 122 个突变仅为普通 SNPs 或缺乏足够的致病性证据。错误或不全面的结论对于遗传病的基础研究和临床诊疗带来较大的不利影响。因此,对于高通量测序所检出的基因变异,有必要使用一代测序的方法对其进行验证并进一步行功能分析。

5 GWAS 研究与遗传性心脏病

一直以来,对遗传病家系的连锁分析和候选基因关联研究曾是研究致病基因的主要方法。然而,连锁分析对致病基因进行精细定位克隆并不容易,且这需要较大、较多的家系,限制了疾病基因型-表型间关系研究。近年来 GWAS 研究已被广泛应用于对心律失常及相关心电性状的遗传学筛查,扩宽了心律失常易感区域和相关基因。GWAS 研究在患者全基因组上检测出 SNPs 位点,然后与对照组进行比较并找出所有的变异等位基因频率,无需预先假设致病基因。另外,GWAS 研究可以找出先前未被发现的与疾病生物学过程紧密关联的基因及染色体区域,为探讨复杂疾病的发病机制提供了一定的线索。值得注意的是,尽管 GWAS 研究确实可以发现不少与疾病密切关联的常见变异,但对于发现导致大部分特定疾病发生的罕见的高风险遗传变异却非常有限。大多数与疾病相关的 SNPs 位点并不在编码蛋白质的 DNA 区域,而该区域的蛋白质功能尚不清楚,限制了进一步探讨疾病生物学机制研究。

6 总结

综上所述,基因检测有助于临床医生更好地对疾病进行危险分层、预后评估以及减少不恰当的治疗方案,从而预防心血管不良事件的发生。基因检测技术的发展和成本的降低,以及人们对于基因分析技术在疾病发生发展过程中作用的认识不断加深,将为个体化治疗和精准治疗奠定理论基础。

参考文献

[1] KAPPLINGER J D, TESTER D J, ALDERS M, et al. An international compendium of mutations in the SCN5A-encoded cardiac sodium channel in patients referred for Brugada syndrome genetic testing[J]. Heart Rhythm, 2010, 7: 33-46.

[2] BEZZINA C R, LAHROUCHI N, PRIORI S G. Genetics of sudden cardiac death[J]. Circ Res, 2015, 116: 1919-1936.

[3] PFEUFER A, SANNA S, ARKING D E, et al. Common variants at ten loci modulate the QT interval duration in the QTSCD Study[J]. Nat Genet, 2009, 41: 407-414.

[4] ARKING D E, PFEUFER A, POST W, et al. A common genetic variant in the NOS1 regulator NOS1AP modulates cardiac repolarization[J]. Nat Genet, 2006, 38: 644-651.

[5] CROTTI L, MONTI M C, INSOLIA R, et al. NOS1AP is a genetic modifier of the long-QT syndrome[J]. Circulation, 2009, 120: 1657-1663.

[6] TOMAS M, NAPOLITANO C, DE GIULI L, et al. Polymorphisms in the NOS1AP gene modulate QT interval duration and risk of arrhythmias in the long QT syndrome[J]. J Am Coll Cardiol, 2010, 55: 2745-2752.

[7] DUCHATELET S, CROTTI L, PEAT R A, et al. Identification of a KCNQ1 polymorphism acting as a protective modifier against arrhythmic risk in long-QT syndrome[J]. Circ Cardiovasc Genet, 2013, 6: 354-361.

[8] AMIN A S, GIUDICESSI J R, TIJSEN A J, et al. Variants in the 3′ untranslated region of the KCNQ1-encoded Kv7.1 potassium channel modify disease severity in patients with type 1 long QT syndrome in an allele-specific manner[J]. Eur Heart J, 2012, 33: 714-723.

[9] BEZZINA C R, BARC J, MIZUSAWA Y, et al. Common variants at SCN5A-SCN10A and HEY2 are associated with Brugada syndrome, a rare disease with high risk of sudden cardiac death[J]. Nat Genet, 2013, 45: 1044-1049.

[10] HU D, BARAJAS-MARTINEZ H, PFEIFFER R, et al. Mutations in SCN10A are responsible for a large fraction of cases of Brugada syndrome[J]. J Am Coll Cardiol, 2014, 64: 66-79.

[11] VAN DEN BOOGAARD M, SMEMO S, BURNICKA-TUREK O, et al. A common genetic variant within SCN10A modulates cardiac SCN5A expression[J]. J Clin Invest, 2014, 124: 1844-1852.

[12] VAN DER WERF C, NEDEREND I, HOFMAN N, et al. Familial evaluation in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: disease penetrance and expression in cardiac ryanodine receptor mutation-

carrying relatives[J]. Circ Arrhythm Electrophysiol, 2012,5:748－756.

[13] NYEGAARD M, OVERGAARD M T, SONDERGAARD M T, et al. Mutations in calmodulin cause ventricular tachycardia and sudden cardiac death[J]. Am J Hum Genet,2012,91:703－712.

[14] ROUX-BUISSON N, CACHEUX M, FOUREST-LIEUVIN A, et al. Absence of triadin, a protein of the calcium release complex, is responsible for cardiac arrhythmia with sudden death in human[J]. Hum Mol Genet,2012,21:2759－2767.

[15] MOHLER P J, SPLAWSKI I, NAPOLITANO C, et al. A cardiac arrhythmia syndrome caused by loss of ankyrin-B function[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2004,101:9137－9142.

[16] TESTER D J, ARYA P, WILL M, et al. Genotypic heterogeneity and phenotypic mimicry among unrelated patients referred for catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia genetic testing [J]. Heart Rhythm,2006,3:800－805.

[17] LOPES L R, RAHMAN M S, ELLIOTT P M. A systematic review and meta-analysis of genotype-phenotype associations in patients with hypertrophic cardiomyopathy caused by sarcomeric protein mutations [J]. Heart,2013,99:1800－1811.

[18] VAN DRIEST S L, VASILE V C, OMMEN S R, et al. Myosin binding protein C mutations and compound heterozygosity in hypertrophic cardiomyopathy[J]. J Am Coll Cardiol,2004,44:1903－1910.

[19] JIANG J, WAKIMOTO H, SEIDMAN J G, et al. Allele-specific silencing of mutant Myh6 transcripts in mice suppresses hypertrophic cardiomyopathy [J]. Science,2013,342:111－114.

[20] ADSIT G S, VAIDYANATHAN R, GALLER C M, et al. Channelopathies from mutations in the cardiac sodium channel protein complex[J]. J Mol Cell Cardiol,2013,61:34－43.

[21] NOORMAN M, HAKIM S, KESSLER E, et al. Remodeling of the cardiac sodium channel, connexin43, and plakoglobin at the intercalated disk in patients with arrhythmogenic cardiomyopathy [J]. Heart Rhythm,2013,10: 412－419.

[22] SATO P Y, MUSA H, COOMBS W, et al. Loss of plakophilin-2 expression leads to decreased sodium current and slower conduction velocity in cultured cardiac myocytes[J]. Circ Res,2009,105:523－526.

[23] FRIEDLANDER Y, SISCOVICK D S, ARBOGAST P, et al. Sudden death and myocardial infarction in first degree relatives as predictors of primary cardiac arrest[J]. Atherosclerosis,2002,162:211－216.

[24] DEKKER L R, BEZZINA C R, HENRIQUES J P, et al. Familial sudden death is an important risk factor for primary ventricular fibrillation: a case-control study in acute myocardial infarction patients[J]. Circulation,2006,114:1140－1145.

[25] KAIKKONEN K S, KORTELAINEN M L, LINNA E, et al. Family history and the risk of sudden cardiac death as a manifestation of an acute coronary event [J]. Circulation,2006,114:1462－1467.

[26] XIONG Q, CAO L, HU J, et al. A rare loss-of-function SCN5A variant is associated with lidocaine-induced ventricular fibrillation[J]. Pharmacogenomics J,2014,14:372－375.

[27] BEZZINA C R, PAZOKI R, BARDAI A, et al. Genome-wide association study identifies a susceptibility locus at 21q21 for ventricular fibrillation in acute myocardial infarction[J]. Nat Genet,2010,42:688－691.

[28] ARKING D E, JUNTTILA M J, GOYETTE P, et al. Identification of a sudden cardiac death susceptibility locus at 2q24.2 through genome-wide association in European ancestry individuals[J]. PLoS Genet, 2011,7:e1002158.

[29] MARSMAN R F, BEZZINA C R, FREIBERG F, et al. Coxsackie and adenovirus receptor is a modifier of cardiac conduction and arrhythmia vulnerability in the setting of myocardial ischemia[J]. J Am Coll Cardiol, 2014,63:549－559.

[30] BUGERT P, ELMAS E, STACH K, et al. No evidence for an association between the rs2824292 variant at chromosome 21q21 and ventricular fibrillation during acute myocardial infarction in a German population [J]. Clin Chem Lab Med,2011,49:1237－1239.

[31] BELL C J, DINWIDDIE D L, MILLER N A, et al. Carrier testing for severe childhood recessive diseases by next-generation sequencing[J]. Sci Transl Med, 2011,3:64r－65r.

(收稿日期:2016-01-26　修回日期:2016-06-16)