

心房颤动基因筛查的进展及临床应用

洪葵^{1,2,3} 苏雨豪¹

[摘要] 心房颤动(房颤)是一种常见的心律失常,可导致卒中和心力衰竭风险增加,部分呈现遗传易感性。目前家族性房颤患病率尚不清楚,但具有明显的家族聚集性,通常随家族中早发房颤例数的增加而升高。全基因组关联研究发现了百余个与房颤相关的基因位点,其中多数导致离子通道功能障碍和结构重构。本文就房颤基因变异研究、检测方法和临床应用作介绍。

[关键词] 心房颤动;基因筛查;基因测序

DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2023.11.002

[中图分类号] R541.7 **[文献标志码]** C

Advancements and clinical applications of atrial fibrillation genetic screening

HONG Kui^{1,2,3} SU Yuhao¹

(¹Department of Cardiology, The Second Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang, 330006, China; ²Department of Medical Genetic, The Second Affiliated Hospital of Nanchang University; ³Jiangxi Provincial Key Laboratory of Molecular Medicine)

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

Abstract Atrial fibrillation is a common cardiac arrhythmia that can increase the risk of stroke and heart failure, and it exhibits a partial genetic susceptibility. Currently, the prevalence of familial atrial fibrillation is not clear, but it shows significant familial clustering, typically increasing with the number of early-onset atrial fibrillation cases within the family. Genome-wide association studies have identified over a hundred genetic loci associated with atrial fibrillation, with most of them leading to ion channel dysfunction and structural remodeling. This article provides an introduction to research on atrial fibrillation gene variants, detection methods, and clinical applications.

Key words atrial fibrillation; genetic screening; genetic testing

1 家族性心房颤动概述

心房颤动(房颤)是最常见的心律失常,普通人群的患病率约为0.4%,在65岁以上人群中的患病率增加至约6%。房颤的特征是心房电活动异常导致心房不规则且快速跳动,并增加卒中和猝死风险。具有孤立性房颤家族史患者的子女房颤发生风险增加3.5倍,具有家族聚集性^[1]。

家族性房颤(familial atrial fibrillation, FAF)的患病率尚不明确,通常随家族中早发性房颤例数的增加而升高^[1]。一项914例房颤患者队列研究结果显示,36%的患者存在孤立性房颤,其中15%的患者(占有房颤患者的5%)存在房颤阳性家族史^[2]。一项针对同卵双胞胎的研究显示,房颤的遗传性可高达62%^[3]。房颤通常也与肥厚型心肌病、扩张型心肌病、长QT综合征、家族性心脏淀粉样变性等遗传性心脏病相关。房颤患者的预后因

个体差异和治疗方案的选择而异,可导致卒中、心脏并发症和生活质量下降。部分房颤具有一定的隐匿性,即无症状性房颤,首发症状即表现为脑卒中。因此,早期识别有风险的房颤患者可降低致死、致残率,尤其是在家族中存在房颤病史的情况下,基因筛查可以为早期干预、治疗和生活方式管理提供重要的信息,有助于个体化预防和治疗策略的制定,减少潜在的并发症风险,改善预后^[4]。

2 FAF 基因检测的遗传基础

FAF多为常染色体显性遗传,常见于年轻个体,可与其他表型(心肌病、心脏传导疾病)相关,也可孤立发生^[5-6]。最新国际共识推荐检测的FAF致病基因主要为编码离子通道和肌节相关蛋白的基因,包括SCN5A、KCNQ1、KCNH2、TBX5、GJA5、MYL4、TTN、KCN5A、GJC1、NPPA和LMNA共11个基因^[7]。

2.1 SCN5A

SCN5A是编码钠通道 α 亚单位的基因,对心脏的电生理活动起着关键作用。其变异可导致心房电活动异常,从而增加房颤的发生风险。

¹南昌大学第二附属医院心内科(南昌,330006)

²南昌大学第二附属医院医学遗传科

³江西省分子医学重点实验室

通信作者:洪葵,E-mail:hongkui88@163.com

SCN5A 基因功能缺失性遗传变异引发的房颤通常伴 Brugada 综合征和(或)传导系统疾病,而 SCN5A 基因功能获得性变异则可能增强心肌细胞兴奋性,导致孤立性房颤^[8-9]。

2.2 KCNQ1、KCNH2、KCN5A

钾通道基因变异可导致钾通道功能异常,延长心脏细胞的动作电位,增加兴奋性,最终导致不稳定的心脏节律。这种电生理不稳定性可能是 FAF 的发病机制之一,尤其是在家族中多人出现房颤病例时。已发现有 FAF 患者携带 KCNQ1 (S140G) 功能获得性变异,该 S140G 变异可能通过缩短心房肌细胞的动作电位时限和有效不应期来启动和维持房颤^[10]。KCNQ1 (V141M) 变异则可能导致通道功能改变,缩短心室和心房动作电位的持续时间,导致房颤和短 QT 综合征^[11]。KCNH2 变异则导致短 QT 综合征患者房颤的发生,并可导致猝死^[12]。KCN5A 变异可导致 Kv1.5 功能受损,从而引发房颤,亦是复极缺陷和房颤的一个危险因素^[13]。

2.3 GJA5、GJC1

特定缝隙连接蛋白基因变异与房颤具有相关性。缝隙连接蛋白是细胞间连接的一部分,在心脏组织中发挥着重要的作用,特别是在心脏的电生理和传导方面。GJA5 基因编码缝隙连接蛋白 Cx40,帮助实现心脏细胞之间的电信号传导,协调心脏的节律和收缩。GJC1 基因则编码连接蛋白 Cx43,协助细胞之间的直接联系,协调分子、离子和电信号在细胞之间传递。研究显示,GJA5、GJC1 变异导致缝隙连接功能的遗传缺陷,可引发房颤,可能是其独立的危险因素^[14]。

2.4 MYL4

MYL4 基因编码心肌肌球蛋白轻链 2,是心脏肌肉收缩所需的蛋白质之一,为细胞骨架蛋白基因。虽然 MYL4 基因变异不是房颤的主要遗传因素,但有研究表明 MYL4 基因的变异可能与房颤的发生有一定关联,是早发房颤和传导系统疾病的病因^[15]。

2.5 NPPA

NPPA 基因编码的蛋白质是心房利钠肽(atrial natriuretic peptide, ANP),其主要功能是调节体液平衡和血压。一些研究已经发现,NPPA 基因变异可能与房颤的发生有关。这些变异可能会影响 ANP 的产生或功能,导致体内 ANP 水平发生变化,从而影响心脏和循环系统的正常功能,进而增加房颤的风险。NPPA 基因变异导致的是一种极为罕见且独特的 FAF,提示神经激素失调也是房颤的诱因之一^[16]。

2.6 LMNA、TTN

LMNA 基因编码核膜蛋白 A/C,在细胞核的

核膜中起着关键作用,可能与多种遗传性疾病和综合征有关。TTN 基因则编码肌球蛋白,参与心肌的收缩过程。LMNA 和 TTN 基因变异是常见的心肌病致病基因,而心肌受损可导致心脏功能障碍。研究显示,LMNA 和 TTN 基因变异,特别是定位于 A 带的变异,通常会引发房性心律失常^[6,17-18]。

2.7 其他基因

虽见于个别报道,但 FAF 与 KCNE2、RYR2 和 SCN1B 等其他基因变异的关联证据相对不足,一般不会对这些基因进行常规基因筛查。此外,目前已完成大规模人群的房颤全基因组关联分析(Genome-Wide Association Studies, GWAS),应用房颤关联遗传变异构建多基因风险评分(Polygenic Risk Scores),未来可能有助于房颤的识别与管理。

2.8 基因多态性

研究显示基因多态性与房颤导管消融术后房颤复发的易感性相关。综合多家报道进行荟萃分析发现,常见的 4q25 遗传变异 rs2200733 (TT 或 TT+TC) 和 rs10033464 (TT+TG 或 TG) 与房颤复发风险增加相关。这些位点可作为手术开始前预测预后的临床标志物,有助于建立基于基因型的预测算法,并在临床指导治疗^[19]。

3 FAF 的基因筛查技术

3.1 FAF 连锁分析

连锁分析通常在有多例患者并具有明显遗传性的家族中进行,该方法利用遗传连锁或致病基因附近的遗传标记来分析遗传趋势。通过匹配遗传标记的传递与家族遗传情况,可以将标记的致病区域或位点与疾病相关联。然后对该区域中的基因进行测序,以识别与疾病相关的变异。连锁分析已经成功用于识别与肥厚型心肌病和长 QT 综合征有关的基因,同时也筛查出部分与房颤有关的致病变异,如 KCNQ1、NPPA、TBX5 和 MYL4。

3.2 GWAS

GWAS 逐步证实 FAF 患者存在基因变异,涉及心脏发育、心电生理和收缩功能等多个通路的相关基因^[20]。GWAS 可以通过低成本、高通量的基因分型芯片进行遗传指纹化。这些芯片用于确定整个基因组中数十万个遗传变异或单核苷酸多态性(SNPs)。虽然单个 SNPs 包含的信息相对较少,但通过使用数十万个标记的总和,可以捕捉个体之间大部分的遗传多态性^[21]。值得注意的是,与在发现单个致病变异的家族中进行的分析不同,GWAS 中与疾病关联的区域可能不包含任何基因。GWAS 鉴定的许多致病变异位于基因组的非编码区域,并对附近基因的调控产生影响。大样本量有助于确保研究结果的有效性,并确定疾病遗传基础的全部范围。

3.3 外显子和基因组测序

许多疾病是由个体或家族中基因编码区的单一变异所引起。虽然可以使用单个或少数基因的定向方法来鉴定这些变异,但现在普遍使用基因组测序的方法来替代这些早期研究。目前,得益于基因组测序技术进步和价格下降,大规模测序研究在房颤中的应用已逐步实现。

目前,常见的遗传变异通常使用先前描述的GWAS方法进行分析,而罕见的遗传变异(通常定义为在人群中 $<1\%$ 的变异)将在基因检测中进行分析,在整个基因单元中进行联合分析,以寻找与疾病的关联。最常用的方法是将分析限制在被预测为导致编码蛋白质功能缺失(LOF)的变异上。与GWAS相比,检测罕见的LOF变异能够建立基因功能与疾病之间的直接联系是其一个重要优势。此外,这种分析提供了LOF与疾病之间的明确作用方向。

4 FAF家系筛查的临床应用

FAF可能与特定的致病基因变异相关,这些变异可在家族中遗传,对于家族成员的筛查和监测至关重要。

在进行FAF家系筛查时,首要任务是对临床已明确诊断为FAF的患者进行遗传基因分析。特别是那些已经确认患有致病基因变异的首发患者,及其一级亲属。2022年ESC专家共识建议,在家族成员中,需对一系列潜在的致病基因进行分析,包括但不限于SCN5A、KCNQ1、MYL4和截断TTN基因^[7]。通过对这些基因的分析,可以确定是否存在与FAF相关的特定遗传变异。该共识同时给出了专家意见,一旦确定了致病基因变异,建议对其他家族成员和相关亲属进行特定变异的级联筛查,即使他们目前没有明显房颤症状。在某些特定环境中,也可考虑对相关儿童进行预测性基因检测^[7]。基因筛查可以帮助早期发现潜在的患者,早期预防,以减少其未来患房颤的风险。

早发房颤可能是严重的遗传性心肌病或心律失常综合征的最初表现,约在10%的早发房颤患者中可发现心肌病相关变异,在30岁以前诊断为房颤的患者中,出现心肌病有关的基因变异可能性最高^[22]。可考虑对此类患者,特别是有心肌病或心律失常家族史患者,进行心肌病和心律失常基因检测。房颤也可能是原发性醛固酮增多症的并发症。对于那些原因不明的房颤患者,筛查患者醛固酮水平很重要。约5%的原发性醛固酮增多症患者可能有家族史,表明这种疾病可能与遗传因素有关。对于年龄不到20岁的原发性醛固酮增多症患者和有原醛固酮家族史的患者,进行相关遗传基因检测是合理的^[23-24]。

5 房颤基因筛查的前景与挑战

深入的房颤遗传学基础研究对于理解心律失常的遗传机制至关重要。大数据收集、家系研究和机器学习研究的深入将提供重要的科学依据,可帮助准确地识别与房颤相关的遗传变异。借此可以更全面地了解不同基因突变如何影响心脏电生理过程,为基因筛查和家族风险评估提供更为准确的信息,有望在未来改善房颤的早期预防和治疗策略。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Roberts R. Mechanisms of disease: Genetic mechanisms of atrial fibrillation[J]. Nat Clin Pract Cardiovasc Med, 2006, 3(5): 276-282.
- [2] Darbar D, Herron KJ, Ballew JD, et al. Familial atrial fibrillation is a genetically heterogeneous disorder[J]. J Am Coll Cardiol, 2003, 41(12): 2185-2192.
- [3] Christophersen IE, Ravn LS, Budtz-Joergensen E, et al. Familial aggregation of atrial fibrillation: a study in Danish twins [J]. Circ Arrhythm Electrophysiol, 2009, 2(4): 378-383.
- [4] Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, et al. 2011 ACCF/AHA/HRS focused updates incorporated into the ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines developed in partnership with the European Society of Cardiology and in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society[J]. J Am Coll Cardiol, 2011, 57(11): e101-198.
- [5] Yoneda ZT, Anderson KC, Quintana JA, et al. Early-Onset Atrial Fibrillation and the Prevalence of Rare Variants in Cardiomyopathy and Arrhythmia Genes [J]. JAMA Cardiol, 2021, 6(12): 1371-1379.
- [6] Goodyer WR, Dunn K, Caleshu C, et al. Broad Genetic Testing in a Clinical Setting Uncovers a High Prevalence of Titin Loss-of-Function Variants in Very Early Onset Atrial Fibrillation [J]. Circ Genom Precis Med, 2019, 12(11): e002713.
- [7] Wilde AAM, Semsarian C, Márquez MF, et al. European Heart Rhythm Association (EHRA)/Heart Rhythm Society (HRS)/Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS)/Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS) Expert Consensus Statement on the State of Genetic Testing for Cardiac Diseases [J]. Heart Rhythm, 2022, 19(7): e1-e60.
- [8] Mcnair WP, Ku L, Taylor MR, et al. SCN5A mutation associated with dilated cardiomyopathy, conduction disorder, and arrhythmia [J]. Circulation, 2004, 110(15): 2163-2167.
- [9] Li Q, Huang H, Liu G, et al. Gain-of-function mutation of Nav1.5 in atrial fibrillation enhances cellular excitability and lowers the threshold for action poten-

- tial firing[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, 380(1):132-137.
- [10] Chen YH, Xu SJ, Bendahhou S, et al. KCNQ1 gain-of-function mutation in familial atrial fibrillation[J]. *Science*, 2003, 299(5604):251-254.
- [11] Hong K, Piper DR, Diaz-Valdecantos A, et al. De novo KCNQ1 mutation responsible for atrial fibrillation and short QT syndrome in utero [J]. *Cardiovasc Res*, 2005, 68(3):433-440.
- [12] Hong K, Bjerregaard P, Gussak I, et al. Short QT syndrome and atrial fibrillation caused by mutation in KCNH2 [J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2005, 16(4):394-396.
- [13] Olson TM, Alekseev AE, Liu XK, et al. Kv1.5 channelopathy due to KCNA5 loss-of-function mutation causes human atrial fibrillation[J]. *Hum Mol Genet*, 2006, 15(14):2185-2191.
- [14] Li RG, Xu YJ, Ye WG, et al. Connexin45(GJC1) loss-of-function mutation contributes to familial atrial fibrillation and conduction disease[J]. *Heart Rhythm*, 2021, 18(5):684-693.
- [15] Orr N, Arnaout R, Gula LJ, et al. A mutation in the atrial-specific myosin light chain gene(MYL4) causes familial atrial fibrillation[J]. *Nat Commun*, 2016, 7:11303.
- [16] Hodgson-Zingman DM, Karst ML, Zingman LV, et al. Atrial natriuretic peptide frameshift mutation in familial atrial fibrillation[J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(2):158-165.
- [17] Kumar S, Baldinger SH, Gandjbakhch E, et al. Long-Term Arrhythmic and Nonarrhythmic Outcomes of Lamin A/C Mutation Carriers[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 68(21):2299-2307.
- [18] Choi SH, Weng LC, Roselli C, et al. Association Between Titin Loss-of-Function Variants and Early-Onset Atrial Fibrillation [J]. *JAMA*, 2018, 320(22):2354-2364.
- [19] He J, Zhu W, Yu Y, et al. Variant rs2200733 and rs10033464 on chromosome 4q25 are associated with increased risk of atrial fibrillation after catheter ablation; Evidence from a meta-analysis [J]. *Cardiol J*, 2018, 25(5):628-638.
- [20] 中华医学会心电生理和起搏分会, 中国医师协会心律失常专业委员会, 中国房颤中心联盟心房颤动防治专家工作委员会. 心房颤动:目前的认识和治疗建议(2021)[J]. *中华心律失常学杂志*, 2022, 26(1):15-88.
- [21] Kowalski MH, Qian H, Hou Z, et al. Use of >100,000 NHLBI Trans-Omics for Precision Medicine (TOPMed) Consortium whole genome sequences improves imputation quality and detection of rare variant associations in admixed African and Hispanic/Latino populations[J]. *PLoS Genet*, 2019, 15(12):e1008500.
- [22] Yoneda ZT, Anderson KC, Ye F, et al. Mortality Among Patients With Early-Onset Atrial Fibrillation and Rare Variants in Cardiomyopathy and Arrhythmia Genes[J]. *JAMA Cardiol*, 2022, 7(7):733-741.
- [23] Mulatero P, Monticone S, Deinum J, et al. Genetics, prevalence, screening and confirmation of primary aldosteronism; a position statement and consensus of the Working Group on Endocrine Hypertension of The European Society of Hypertension[J]. *J Hypertens*, 2020, 38(10):1919-1928.
- [24] Mulatero P, Sechi LA, Williams TA, et al. Subtype diagnosis, treatment, complications and outcomes of primary aldosteronism and future direction of research; a position statement and consensus of the Working Group on Endocrine Hypertension of the European Society of Hypertension [J]. *J Hypertens*, 2020, 38(10):1929-1936.

(收稿日期:2023-10-25)