

• 综述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.21.029

网络首发 <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.r.20190927.1011.004.html>(2019-09-27)

## 钠离子通道基因多态性与心房颤动易感性的研究进展\*

何凤珍<sup>1</sup>, 陈宇晴<sup>1</sup>, 周尚蓉<sup>1</sup>, 邓百路<sup>1</sup>综述, 黄妹丹<sup>1</sup>, 刘莉<sup>1△</sup>, 潘兴寿<sup>2</sup>审校

(1. 右江民族医学院, 广西百色 533000; 2. 右江民族医学院附属医院心内科, 广西百色 533000)

**[摘要]** 电压门控钠离子通道(VGSCs)是细胞膜上形成动作电位的重要组成部分,在调节细胞膜电位、维持细胞离子稳态、神经兴奋与传导、中枢神经系统的调控及细胞增殖和凋亡等生理过程中发挥着重要作用。近来研究发现, VGSCs 基因多态性参与了心房颤动的发生与发展,有望成为治疗心房颤动的新靶点。

**[关键词]** 电压门控钠离子通道; 心房颤动; 基因多态性

**[中图分类号]** R541.7+5

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1671-8348(2019)21-3724-05

### Research advances in sodium ion channel gene polymorphisms and atrial fibrillation susceptibility\*

HE Fengzhen<sup>1</sup>, CHEN Yuqin<sup>1</sup>, ZHOU Shangrong<sup>1</sup>, DENG Bailu<sup>1</sup>,

HUANG Meidan<sup>1</sup>, LIU Li<sup>1△</sup>, PAN Xingshou<sup>2</sup>

(1. Youjiang Medical University for Nationalities, Baise, Guangxi 533000, China;

2. Department of Cardiology, Affiliated Hospital of Youjiang Medical University for Nationalities, Baise, Guangxi 533000, China)

**[Abstract]** Voltage-gated sodium channels (VGSCs) are the important components forming the action potentials on the cell membrane, and play important role in the physiological processes such as regulating cell membrane potential, maintaining the cell ionic homeostasis, neural excitation and conduction, regulating and controlling the central nervous system, cell proliferation and apoptosis. The recent studies find that VGSCs gene polymorphisms participate in the occurrence and development of atrial fibrillation, and may be expected to become a new target for the treatment of atrial fibrillation.

**[Key words]** voltage-gated sodium channels; atrial fibrillation; polymorphisms

心房颤动(atrial fibrillation, AF)是指电信号随着窦房结冲动发放而传导,脉冲不规则地传导到心室,导致心率加快和收缩不协调,是严重的心房电活动紊乱。不规则地激活心室充盈和减少心输出量,是最常见的心律失常,其可引起心力衰竭和卒中的危险,使住院率、病死率升高,给家庭和社会带来巨大的经济负担。孤立性 AF 指临床检查、心电图、超声心动图和甲状腺功能检查所确定的发生于 65 岁、无血压、明显器质性心脏病或甲状腺功能障碍的患者,其中占 AF 的 11%;继发性 AF 的基础疾病包括结构性心脏病、高血压、糖尿病,但 AF 本身也会进行性地导致心房结构重塑<sup>[1]</sup>。大多数 AF 患者存在心血管疾病,如高血压、心力衰竭、糖尿病、瓣膜疾病、心肌缺血、心室功能障碍、肾功能损害、多支冠状动脉疾病和左心室射血分数较低等基础疾病<sup>[2]</sup>。AF 的主要发病机制包括心房纤维化、不全收缩、脂肪浸润、炎症、血管重塑、局部缺血、离子通道功能障碍和 Ca<sup>2+</sup> 缺乏等,各种病因可引起心房发生复杂的病理生理变化,这些

变化增强了异位起搏和传导紊乱,增加心房形成 AF 的倾向<sup>[1]</sup>。目前 AF 病因及发病机制未完全明确,尚缺乏特异性的治疗手段。基因突变所致 AF 是近期研究热点。近期,国外学者对超过 100 万人进行了全基因组关联研究,发现 151 个基因与 AF 有关<sup>[3]</sup>。关注较多的是钠离子通道基因多态性。2011 年, WILDE 等<sup>[4]</sup>发现钠离子通道基因突变可引起先天性长 QT 综合征(LQTS)、Brugada syndrome(Br S)、传导障碍和家族性 AF 等。此外, SHANG 等<sup>[5]</sup>发现抑制心脏钠电流(cardiac sodium current, I<sub>Na</sub>)可减慢心房传导速度(atrial conduction velocity, CV),其可降低波长,诱导 AF 的发生。寻找各种途径去了解 AF 的发病机制及探讨 AF 早期诊断、早期干预的研究工作具有十分重要的意义。

#### 1 电压门控钠离子通道(voltage-gated sodium channels, VGSCs)

VGSCs 是细胞膜上形成动作电位的重要组成部分,根据膜电位去极化而改变构象的膜蛋白,可以打

\* 基金项目:国家自然科学基金地区项目(81560076);广西壮族自治区卫健委计划课题项目(Z2013773);右江民族医学院博士引进科研启动课题项目(YY2015bsky02)。 作者简介:何凤珍(1993-),在读硕士,主要从事心房颤动研究。 △ 通信作者, E-mail:29988507@qq.com。

开跨膜孔,并向内导入钠离子以启动和传播动作电位,其具有产生复活及瞬时和持续电流的能力<sup>[6]</sup>。因此,其由 $\beta$ 亚基辅助蛋白与 $\alpha$ 亚单位相互作用,调节门控、细胞定位、细胞内转运和降解,它传导引起动作电位去极化的内向 $I_{Na}$ ,对动作电位在心脏中的传播至关重要,但也影响复极和不应期<sup>[7]</sup>。它含有保守的电压敏感和孔隙形成结构域,但它们是相同亚基上的同源四聚体,而不是伪四聚体,这2个结构捕获了紧闭和开放的状态,并且可以在单个电压门控钠通道中完成关闭-开放-失活的构象循环,并为钠通道阻滞剂的结合状态提供了结构基础<sup>[8]</sup>。其中心脏钠离子通道由 $\alpha$ 亚基和 $\beta$ 亚基组成,见图1。脊椎动物钠离子通道 $\alpha$ 亚基是含有离子选择性的单一多肽链(相对分子质量约为 $260 \times 10^3$ ),是功能性亚基。目前可知,其由 Nav1. 1、Nav1. 2、Nav1. 3、Nav1. 4、Nav1. 5、Nav1. 6、Nav1. 7、Nav1. 8、Nav1. 9 等蛋白构成钠电流通过的孔道,产生动作电位;所有 $\beta$ 亚基是细胞黏附分子免疫球蛋白(Ig)结构域家族的成员,是辅助亚基,调节电压门控性钠通道,并在控制神经元兴奋性方面发挥关键作用,由 $\beta$ -1、 $\beta$ -2、 $\beta$ -3 和 $\beta$ -4 亚单位基因组成<sup>[9]</sup>。 $\beta$ 亚基对 $\alpha$ 亚基起到辅助调节作用并充当黏附分子。

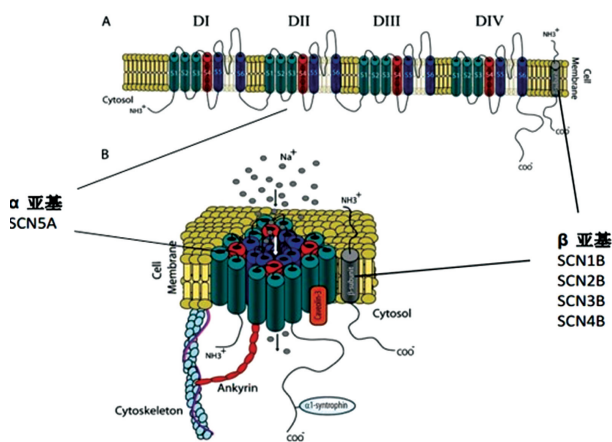


图1 心脏钠离子通道 $\alpha$ 亚基和 $\beta$ 亚基的分子结构

## 2 心脏钠通道的 $\alpha$ 亚基

**2.1 SCN5A 基因多态性与 AF** SCN5A 基因位于 3q21 人类染色体并编码心脏钠通道 Nav1. 5 蛋白,主要存在于心肌细胞中,该通道蛋白负责钠离子内向电流的峰值,影响心房、心室细胞和特殊传导组织(浦肯野细胞等)的兴奋性和传导、再极化、晚期钠离子通道<sup>[10]</sup>。Nav1. 5 蛋白是由 2 016 个氨基酸组成,共有 28 个外显子,Nav1. 5 的 4 个结构域是 DI、DII、DIII 和 DIV,分别由连接蛋白链接,在每个结构域中有 6 个跨膜片段(S1~S6),形成 2 个胞内环和 3 个胞外环,其中 S5 和 S6 主要形成中央孔结构域<sup>[4]</sup>。已知

SCN5A 基因突变引起氨基酸序列的变化影响钠离子通道的功能,因此,了解最常见于人类心肌上的 SCN5A 突变确切序列和功能很重要。SCN5A 基因引起 AF 的新的和罕见的突变比率为 6%,其控制启动心脏动作电位的 $I_{Na}$ ,其突变可分获得性和失用性<sup>[11]</sup>。获得性突变可增加细胞钠通道,增加兴奋性,从而降低动作电位阈值,加速动作电位去极化,进而形成 AF 心电图表型<sup>[12]</sup>。例如,M1851V 突变体使电压依赖曲线转变为去极化失活,加速 0 期阶段的去极化,加速再激活,增加钠通道的使用率并增加窗口电流,这些因素增加钠通道功能从而引起 AF 的易感性<sup>[13]</sup>。获得性突变 R1860G 可导致 $I_{Na}$  密度降低 70%,引起由稳态失活向持续电流的转变,延缓动作电位上升速度,持续时间显著延长,引起 AF 的发生<sup>[14]</sup>。MUSAD 等<sup>[15]</sup>在 AF 患者中发现 SCN5A 基因 H184R 变异使心肌细胞中的成纤维生产因子降解可导致稳态失活变成超极化,导致动作电位持续时间延长和细胞膜自发性去极化。SCN5A 基因的失用性突变可降低动作电位 1 期的钠电流,但可相对增加动作电位 2 期 Ito 外流,进而明显缩短复极时间最后导致平台期缺失,从而产生 2 相折返并引起严重的心律失常。如 SCN5A 的突变体 R986Q 为失用性突变可显著减少钠峰电流密度,并使不应期和传导速度缩短,从而导致 AF 发生<sup>[16]</sup>。WATANABE 等<sup>[17]</sup>在 AF 患者中发现钠通道 $\alpha$ 亚基功能缺失引起钠电流减少,故心脏钠通道中 $\alpha$ 亚单位基因 SCN5A 的突变与 AF 相关。有学者对 125 例 AF 患者进行 SCN5A 基因筛查,发现 9 个 SCN5A 基因 SNP 位点,即 A364S、A29A、F1206F、N1387N、D1818D、H558R、P1089L、R1192Q、M1486I。其中,N1387N 和 M1486I 是新的突变位点。SCN5A-D1275N 突变首先在 1 个患有心房停搏的大型荷兰家庭中被发现<sup>[18]</sup>。2017 年 VAN-NINEN 等<sup>[19]</sup>学者在有 43 名成员的芬兰家庭的 DNA 中发现 13 名成员携带有 SCN5A D1275N 突变可能易发生 AF,其第 1 275 个天冬氨酸被天冬酰胺取代。但该研究未分析这个变异的生理物理特性。同年 HAYANO 等<sup>[20]</sup>在 AF 患者中通过电生理分析 SCN5A 基因突变 D1275N 引起 Nav1. 5 蛋白表达水平的降低,从而降低 $I_{Na}$  减少,使动作电位上升速度变慢。具体作用于动作电位哪个平台期未指出。有关学者进行了针对基因治疗的相关研究,如 SCN5A Y1103 等位基因与心律失常有关,钠离子阻滞剂美西律可缩短动物模型和成人 LQTS 3 型的 QT 间期,该研究结果提出了一种预防性治疗的策略,即用阻滞剂来治疗晚期去极化<sup>[21]</sup>。此外,有关研究发现 GS967 降低了小鼠 SCN5A-1798INSD 心肌细胞延迟后去极

化的振幅,并阻止了触发电位,故晚钠电流( $I_{NaL}$ )抑制剂 GS967 可减少复极化异常,在不影响心脏传导的情况下具有抗心律失常作用<sup>[22]</sup>。因此,选择性抑制  $I_{NaL}$  是一种有希望治疗与  $I_{NaL}$  相关的心脏通道病变的药理学治疗。ZAKRZEWSKA-KOPERSKA 等<sup>[23]</sup>通过全外显子组测序揭示了 SCN5A 中的杂合子 R222Q 突变,经奎尼丁治疗后,观察到室性心律失常显著降低和心肌功能的改善,其中,奎尼丁主要通过阻断快速  $I_{Na}$  和  $I_{to}$ 。该案例突出了基因型治疗策略价值。这些发现强调了基因靶向治疗在发展中的重要性。

**2.2 SCN10A 基因多态性与 AF** 含有 27 个外显子的 SCN10A 基因可编码 Nav1.8 $\alpha$  蛋白,该基因位于人类染色体 3p22-24。最近的研究表明,Nav1.8 对心脏电生理特性的影响是其对内源性心脏神经节神经元的影晌所介导的<sup>[24]</sup>。已知 SCN10A 基因突变可增加窗口电流,抑制激活,引起明显的去极化激活电压依赖性,主要影响电压门控性钠通道驱动动作电位(AP)的上行和传导<sup>[25]</sup>。MAIER 等<sup>[26]</sup>使用蛋白质印迹和免疫组织化学发现终末期心力衰竭患者 SCN10A 明显上调,这与晚期  $I_{Na}$  增加、细胞性心律失常和动作电位持续时间延长有关,而在敲除 Nav1.8 的小鼠中,晚期  $I_{Na}$  降低,因此细胞内  $Na^+$  和  $Ca^{2+}$  负荷降低,可导致自发性舒张期  $Ca^{2+}$  释放减少,从而抑制细胞心律失常的发生。以往的研究表明,一些 SCN10A 变异与 P 波持续时间、PR 间期和 QRS 持续时间变化相关,增加心肌细胞的  $I_{NaL}$ ,并加快心内神经元的动作电位放电,并且常见的功能获得性、功能失用性变异与心脏传导阻滞和 AF 有关<sup>[27]</sup>。如功能获得性变异体 rs6795970 可降低 SCN10A 基因的表达,从而增加钠通道峰电流和持续电流,使细胞膜快速失活速度减慢<sup>[28-30]</sup>。SCN10A 功能获得性变异体 Y158D、R814H、Y158D-R814H 和 A1886V 与钠离子峰值电流相关,均可增加窗口电流,并且同一等位基因上的 2 种变体同时存在时产生的峰值电流显著增加,峰值电流的幅度接近于每个变量的峰值电流的平均值的总和<sup>[31]</sup>。也有研究发现 Nav1.8 选择性抑制剂可以降低孤立性 AF 的发生率<sup>[32]</sup>。但 Nav1.8 在心律失常中的确切作用仍有很长的路要走。针对 SCN10A 基因靶向治疗,HAN 等<sup>[33]</sup>用一种新的口服生物可利用的 Nav1.8 的选择性阻滞剂 pf-01247324,并证明在浦肯野神经元和野生型脑脊髓炎的小鼠中表达 Nav1.8 的基因内,小鼠的运动协调性和小脑样症状得到改善。SCN10A 变异与心脏传导异常和心律失常的关联需要进一步研究,特别是在其机制基础方面。靶向 Nav1.8 的治疗

策略是否可用于心脏疾病仍有待确定。

### 3 心脏钠通道的 $\beta$ 亚基

**3.1 SCN1B 基因多态性与 AF** SCN1B 基因位于 19q13.1 染色体上,目前已知的 2 个变异体  $\beta_1$  和  $\beta_1B$ ,  $\beta_1$  亚基的高度表达增加了  $\alpha$  亚基 mRNA 和蛋白质水平,从而增加  $I_{Na}$  密度,其可与 SCN5A 共表达后增加  $I_{Na}$  密度。大量研究证明,SCN1B 的获得性突变或缺失性突变都增加 AF 的易感性,SCN1B-4b 编码心脏钠通道的修饰性  $\beta$  亚单位<sup>[34]</sup>。WATANABE 等<sup>[17]</sup>在 480 例 AF 患者中发现了 SCN1B D153N 和 R85H 的非同义功能缺失突变可使钠通道电流功能丧失,使电流振幅明显减小,并且还可增强瞬时外向钾电流功能。另外,有研究显示,SCN1Bb R214Q 中的缺失性突变可降低  $I_{Na}$ ,该变体被认为可增加 AF 的易感性<sup>[35]</sup>。2017 年,国外学者发现 SCN1B E87Q 突变减少  $I_{Na}$ ,影响 Nav1.5 蛋白表达,从而抑制细胞膜中成熟 Nav1.5 $\alpha$  亚基的表达,最终导致个体易发生心室颤动<sup>[36]</sup>。从而表明  $\beta_1$  亚基对整个钠离子通道复合物的成熟和表达有重要的作用。钠离子通道  $\beta$  亚基也是调节心脏兴奋性的重要因子,从 SCN1B 缺失的小鼠心肌细胞中发现动作电位的持续时间都显著延长,并且心肌细胞的最大复极速率降低了 25%~30%,从而使持续  $I_{Na}$  增加<sup>[37]</sup>。HAYASHI 等<sup>[16]</sup>通过细胞电生理学研究表明 T189M 是一种获得性突变,这是关于 AF 相关 SCN1B 变体的第一份报告,其可导致峰值  $I_{Na}$  密度增加并且改变  $Na^+$  通道的稳态快速激活的电压依赖性,此外,该研究还表明钠通道阻滞剂吡西卡尼对有 SCN1B 的功能获得性变异的实验组的 AF 有效。

**3.2 SCN2B 基因多态性与 AF** SCN2B 基因定位于 11q23 上,电压门控钠通道  $\beta_2$  亚基是 Ig CAM 超家族的成员,并且是电压门控钠通道的黏附分子和辅助亚基。其中,编码  $\beta_2$  的 SCN2B 突变与人类 AF 和 Br S 相关<sup>[17]</sup>。有研究证明,SCN2B 缺失性导致  $I_{Na}$  密度降低,并且可降低心肌细胞中的钾电流密度,随后右心室传导减慢和复极延长,增加 AF 的易感性<sup>[38]</sup>。已报道 SCN2B 中仅有 2 种与心功能不全相关的其他致病突变,即 R28Q 和 R28W,均与 AF 相关<sup>[9,17]</sup>。与 SCN5A/SCN2B 共表达相比,SCN5A 和 SCN2B R28Q 或 R28W 的共表达使内向  $I_{Na}$  密度降低 30%,但在这种情况下可影响通道的生理物理机制<sup>[17]</sup>。上述研究支持了 SCN2B 变异体与 AF 的关联。

**3.3 SCN3B 基因多态性与 AF** SCN3B 基因位于 11q23.3 染色体上。其中,具有 215 个氨基酸残基的钠通道 SCN3B 编码  $\beta_3$  亚基<sup>[39]</sup>,假设基于以下证据,心脏钠通道  $\beta_3$  亚基基因 SCN3B 中的突变与 AF 相



关。如 WANG 等<sup>[40]</sup>对来自中国汉族人群的 477 例 AF 患者(28.5% 孤立性 AF)的 SCN3B 的所有编码外显子和外显子-内含子进行了大规模的测序分析,在 46 岁孤立性 AF 患者中发现新的 A130V 突变,但在 500 个对照组中没有这个突变,并且还表明突变体 A130V 能显著降低心脏 INa 密度,但对通道的激活、失活的动力学没有影响。也有相关研究证实,SCN3B 与其他基因共表达可增加 AF 的易感性,如 SCN3B 基因的突变体与 SCN5A 和 SCN1B 基因共表达,可显著降低 INa<sup>[41]</sup>。也有学者在 192 例孤立性 AF 患者中,发现 SCN3B 3 个非同义突变体 R6K、L10P、M161T,所有突变都影响跨物种进化保守的残基,并且这 3 种 SCN3B 突变体可导致钠通道电流功能性降低,增加 AF 的易感性<sup>[42]</sup>。这些发现表明,SCN3B 缺乏会导致显著的电生理异常,增加 AF 的易感性。

**3.4 SCN4B 基因多态性与 AF** SCN4B 基因位于 11q23.3 人类染色体上,它具有蛋白质拓扑结构和细胞外免疫球蛋白样结构域,将钠通道运输至质膜,调节门控依赖性通道、电压依赖性通道,并在胞浆蛋白如锚蛋白-G 中的细胞黏附和募集中发挥作用<sup>[43]</sup>。最近研究表明, $\beta_4$  Ig 结构域以平行方式相互作用,影响半胱氨酸残基之间的二硫键。SCN4B 基因编码  $\beta_4$  蛋白,其突变与钠通道病相关<sup>[44]</sup>,突变的 SCN4B 基因可引起钠通道功能失调易发生 AF。如 LI 等<sup>[45]</sup>发现 SCN4B 突变体 V162G 和 I166L 可能改变 INa 密度和电压依赖性,从而改变钠通道激活或失活,突变改变了跨物种进化高度保守的氨基酸,并且都被认为是致病的,该研究还发现了 AF 与先天性长 QT 综合征及婴儿猝死有共同遗传基础,这些发现为心律失常的分子机制提供了重要的依据,并为心律失常的早期预防和个性化治疗提供了潜在的治疗策略。

随着分子生物学技术的进步和人类基因组研究的程度不断加深,基因多态性和 AF 的相关性研究已取得突破性进展。识别与 AF 相关的遗传变异有助于理解 AF 的病理生理机制,随着更便宜、更强大的测序技术的出现,对 AF 可遗传成分的认识将迅速增长。

## 参考文献

- [1] KIRCHHOF P, BENUSSI S, KOTTECHA D, et al. 2016 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS[J]. Eur Heart J, 2016, 37(38,SD):2893-2962.
- [2] PODOLECKI T, LENARCZYK R, KOWALCZYK J A, et al. Significance of atrial fibrillation complicating ST-Segment elevation myocardial infarction[J]. Am J Cardiol, 2017, 120(4):517-521.
- [3] NIELSEN J B, THOROLFSODOTTIR R B, FRITSCHKE L G, et al. Biobank-driven genomic discovery yields new insight into atrial fibrillation biology[J]. Nat Genet, 2018, 50(9):1234-1239.
- [4] WILDE A A, BRUGADA R. Phenotypical manifestations of mutations in the genes encoding subunits of the cardiac Sodium Channel[J]. Circ Res, 2011, 108(7):884.
- [5] SHANG L L, SANYAL S, PFAHNL A E, et al. NF-kappa B-dependent transcriptional regulation of the cardiac scn5a Sodium Channel by angiotensin II [J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2008, 294(1):C372-379.
- [6] LEWIS A H, RAMAN I M. Resurgent current of voltage-gated Na<sup>+</sup> channels[J]. J Physiol, 2014, 592(22):4825-4838.
- [7] HUSSER D, UEBERHAM L, HINDRICKS G, et al. Rare variants in genes encoding the cardiac sodium channel and associated compounds and their impact on outcome of catheter ablation of atrial fibrillation[J]. PLoS One, 2017, 12(8):183690-183695.
- [8] LENAUEUS M J, EL-DIN T M, ING C A, et al. Structures of closed and open states of a voltage-gated Sodium Channel[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2017, 114(15):E3051-3060.
- [9] O' MALLEY H A, ISOM L L. Sodium channel  $\beta$  subunits: emerging targets in channelopathies[J]. Annu Rev Physiol, 2015, 77:481-504.
- [10] GELLENS M E, GEORGE A J, CHEN L Q, et al. Primary structure and functional expression of the human cardiac tetrodotoxin-insensitive voltage-dependent Sodium Channel[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1992, 89(2):554-558.
- [11] DARBAR D, KANNANKERIL P J, DONAHUE B S, et al. Cardiac Sodium Channel (SCN5A) variants associated with atrial fibrillation [J]. Circulation, 2008, 117(15):1927-1935.
- [12] SAVIO-GALIMBERTI E, DARBAR D. Atrial fibrillation and SCN5A Variants[J]. Card Electrophysiol Clin, 2014, 6(4):741-748.
- [13] LIEVE K V, VERKERK A O, PODLIESNA S, et al. Gain-of-function mutation in SCN5A causes ventricular arrhythmias and early onset atrial fibrillation[J]. Int J Cardiol, 2017, 236(2):187-193.
- [14] ZIYADEH-ISLEEM A, CLATOT J, DUCHATELET S A, et al. A truncating SCN5A mutation combined with genetic variability causes sick sinus syndrome and early atrial fibrillation[J]. Heart Rhythm, 2014, 11(6):1015-1023.
- [15] MUSA H, KLINE C F, STURM A C, et al. SCN5A variant that blocks fibroblast growth factor homologous fac-

- tor regulation causes human arrhythmia[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2015, 112(40): 12528-12533.
- [16] HAYASHI K, KONNO T, TADA H, et al. Functional characterization of rare variants implicated in susceptibility to lone atrial fibrillation[J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2015, 8(5): 1095-1104.
- [17] WATANABE H, DARBAR D, KAISER D W, et al. Mutations in sodium channel beta 1-and beta 2-subunits associated with atrial fibrillation[J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2009, 2(3): 268-275.
- [18] GROENEWEGEN W A, FIROUZI M, BEZZINA C R, et al. A cardiac Sodium Channel mutation cosegregates with a rare connexin40 genotype in familial atrial standstill[J]. *Circ Res*, 2003, 92(1): 14-22.
- [19] VANNINEN S U, NIKUS K, AALTO-SETALA K. Electrocardiogram changes and atrial arrhythmias in individuals carrying Sodium Channel SCN5A D1275N mutation[J]. *Ann Med*, 2017, 49(6): 496-503.
- [20] HAYANO M, MAKIYAMA T, KAMAKURA T, et al. Development of a Patient-Derived induced pluripotent stem cell model for the investigation of SCN5A-D1275N-Related cardiac Sodium channelopathy[J]. *Circ J*, 2017, 81(12): 1783-1791.
- [21] PLANT L D, BOWERS P N, LIU Q, et al. A common cardiac sodium channel variant associated with sudden infant death in African Americans, SCN5A S1103Y[J]. *J Clin Invest*, 2006, 116(2): 430-435.
- [22] PORTERO V, CASINI S, HOEKSTRA M, et al. Anti-arrhythmic potential of the late sodium current inhibitor GS-458967 in murine Scn5a-1798insD +/- and human SCN5A-1795insD +/- iPSC-derived cardiomyocytes[J]. *Cardiovasc Res*, 2017, 113(7): 829-838.
- [23] ZAKRZEWSKA-KOPERSKA J, FRANASZCZYK M, BIL IŃSKA Z, et al. Rapid and effective response of the R222Q SCN5A to quinidine treatment in a patient with Purkinje-related ventricular arrhythmia and familial dilated cardiomyopathy: a case report[J]. *BMC Med Genet*, 2018, 19(1): 94-99.
- [24] WU H Q, XU J, CHEN S W, et al. Association of SCN10A polymorphisms with the recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation in a Chinese Han population[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 44003-44009.
- [25] RENGANATHAN M, CUMMINS T R, WAXMAN S G. Contribution of Na(v)1.8 Sodium channels to action potential electrogenesis in DRG neurons[J]. *J Neurophysiol*, 2001, 86(2): 629-640.
- [26] MAIER L S, SOSSALLA S, SCHULZE-BAHR E. SCN10A-dependent late INa current; never too late for cardiac conduction? [J]. *Circ Genom Precis Med*, 2018, 11(5): 2167-2181.
- [27] HOLM H, GUDBJARTSSON D F, ARNAR D O, et al. Several common variants modulate heart rate, PR interval and QRS duration[J]. *Nat Genet*, 2010, 42(2): U40-117.
- [28] 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[J]. *Circ Genom Precis Med*, 2018, 11(5): 1663-1671.
- [29] SIGURDSSON M I, SADDIC L, HEYDARPOUR M A, et al. Post-operative atrial fibrillation examined using whole-genome RNA sequencing in human left atrial tissue[J]. *BMC Med Genomics*, 2017, 10(1): 25-32.
- [30] JABBARI J, OLESEN M S, YUAN L, et al. Common and rare variants in SCN10A modulate the risk of atrial fibrillation[J]. *Circ Cardiovasc Genet*, 2015, 8(1): 64-73.
- [31] SAVIO-GALIMBERTI E, WEEKE P, MUHAMMAD R A, et al. SCN10A/Nav1.8 modulation of peak and late Sodium currents in patients with early onset atrial fibrillation[J]. *Cardiovasc Res*, 2014, 104(2): 355-363.
- [32] CHEN X, YU L, SHI S, et al. Neuronal Nav1.8 channels as a novel therapeutic target of acute atrial fibrillation prevention[J]. *J Am Heart Assoc*, 2016, 5(11): 1230-1238.
- [33] HAN C, HUANG J, WAXMAN S G, et al. Sodium channel Nav1.8: Emerging links to human disease[J]. *Neurology*, 2016, 86(5): 473-483.
- [34] OLESEN M S, NIELSEN M W, HAUNSO S, et al. Atrial fibrillation: the role of common and rare genetic variants[J]. *Eur J Hum Genet*, 2014, 22(3): 297-306.
- [35] OLESEN M S, HOLST A G, SVENDSEN J H, et al. SCN1Bb R214Q found in 3 patients: 1 with Brugada syndrome and 2 with lone atrial fibrillation[J]. *Heart Rhythm*, 2012, 9(5): 770-773.
- [36] BARONI D, PICCO C, MORAN O. Mutation E87Q of the beta 1-subunit impairs the maturation of the cardiac voltage-dependent Sodium Channel[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 10683-10688.
- [37] LIN X M, O'MALLEY H, CHEN C L, et al. Scn1b deletion leads to increased tetrodotoxin-sensitive Sodium current, altered intracellular Calcium homeostasis and arrhythmias in murine hearts[J]. *J Physiol*, 2015, 593(6): 1389-1407.
- [38] BAO Y Y, WILLIS B C, FRASIER C R, et al. Scn2b deletion in mice results in ventricular and atrial arrhythmias[J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2016, 9(12): pii: e003923.
- [39] MORGAN K, STEVENS E B, SHAH B, et al. Beta 3: an additional auxiliary subunit of the voltage-sensitive Sodium Channel that modulates Channel gating with distinct kinetics[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2000, 97(5): 2308-2313.
- [40] WANG P Y, YANG Q B, WU X F, et al. Functional dominant-negative mutation of Sodium Channel subunit gene SCN3B associated with atrial fibrillation(下转第 3734 页)

- [26] KIRBAS A, BIEROGLU E, ERSOY A O, et al. The role of interleukin-17 in intrahepatic cholestasis of pregnancy [J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2016, 29(6):977-981.
- [27] PICCINNI M, LOMBARDELLI L, LOGIODICE F, et al. T helper cell mediated-tolerance towards fetal allograft in successful pregnancy[J]. *Clin Mol Allergy*, 2015, 13(1):9.
- [28] KONG X, KONG Y, ZHANG F, et al. Expression and significance of dendritic cells and Th17/Treg in serum and placental tissues of patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2018, 31(7):901-906.
- [29] CHATTERJEE P, CHIASSEON V, BOUNDS K, et al. Regulation of the anti-inflammatory cytokines interleukin-4 and interleukin-10 during pregnancy[J]. *Front Immunol*, 2014, 5:253.
- [30] MORENO-EUTIMIO M, TOVER-RODRIGUEZ J, VARGAS-AVILA K, et al. Increased serum levels of inflammatory mediators and low frequency of regulatory T cells in the peripheral blood of preeclamptic Mexican women[J]. *Biomed Res Int*, 2014, 4:413249.
- [31] DU Q, PAN Y, ZHANG Y, et al. Placental gene-expression profiles of intrahepatic cholestasis of pregnancy reveal involvement of multiple molecular pathways in blood vessel formation and inflammation[J]. *BMC Med Genomics*, 2014, 7:42.
- [32] MATSON B, CARON K. Uterine natural killer cells as modulators of the maternal-fetal vasculature[J]. *Int J Dev Biol*, 2014, 58(2/4):199-204.
- [33] KIRBAS A, BIBEROGLU E, DAGLAR K, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a diagnostic marker of intrahepatic cholestasis of pregnancy[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2014, 180:12-15.
- [34] WU W B, XU Y Y, CHENG W W, et al. Agonist of farnesoid X receptor protects against bile acid induced damage and oxidative stress in mouse placenta—a study on maternal cholestasis model[J]. *Placenta*, 2015, 36(5):545-551.
- [35] ZHANG T, ZHAO C, LUO L, et al. High concentration of taurocholic acid induced apoptosis in HTR-8/SVneo cells via overexpression of ERp29 and activation of p38 [J]. *Placenta*, 2014, 35(7):496-500.
- [36] ERSOY A O, KIRBAS A, OZLER S, et al. Maternal and fetal serum levels of caspase-cleaved fragments of cytok-eratin-18 in intrahepatic cholestasis of pregnancy[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2016, 29(4):562-566.
- [37] ZHANG X, YU L, DING Y. Human leukocyte antigen G and miR-148a are associated with the pathogenesis of intrahepatic cholestasis of pregnancy[J]. *Exp Ther Med*, 2014, 8(6):1701-1706.
- [38] MENZYK T, BATOR M, DERRA A, et al. The role of metabolic disorders in the pathogenesis of intrahepatic cholestasis of pregnancy[J]. *Clin Exp Hepatol*, 2018, 4(4):217-223.
- [39] MARTINEAU M, RAKER C, POWRIE R, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy is associated with an increased risk of gestational diabetes[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2014, 176:80-85.
- [40] MARTINEAU M G, RAKER C, DIXON P H, et al. The metabolic profile of intrahepatic cholestasis of pregnancy is associated with impaired glucose tolerance, dyslipidemia, and increased fetal growth[J]. *Diabetes Care*, 2015, 38(2):243-248.
- [41] JIN W Y, LIN S L, HOU R L, et al. Associations between maternal lipid profile and pregnancy complications and perinatal outcomes: a population-based study from China [J]. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2016, 16:60.
- [42] KIRBAS A, DAGLAR K, TIMUR H, et al. Maternal circulating levels of irisin in intrahepatic cholestasis of pregnancy[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2016, 29(21):3483-3487.
- [43] KRAWCZYK M, MILKIEWICZ M, MARSCHALL H U, et al. Variant adiponutrin confers genetic protection against cholestatic itch[J]. *Sci Rep*, 2014, 4:6374.

(收稿日期:2019-03-20 修回日期:2019-05-12)

(上接第 3728 页)

- in a Chinese GeneID population[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 398(1):98-104.
- [41] HAKIM P, BRICE N, THRESHER R, et al. Scn3b knockout mice exhibit abnormal sino-atrial and cardiac conduction properties[J]. *Acta Physiol*, 2010, 198(1):47-59.
- [42] OLESEN M S, JESPERSEN T, NIELSEN J B, et al. Mutations in Sodium Channel beta-subunit SCN3B are associated with early-onset lone atrial fibrillation[J]. *Cardiovasc Res*, 2011, 89(4):786-793.
- [43] MEADOWS L S, ISOM L L. Sodium channels as macromolecular complexes; Implications for inherited arrhythmia syndromes [J]. *Cardiovasc Res*, 2005, 67(3):448-458.
- [44] MEDEIROS-DOMINGO A, KAKU T, TESTER D J, et al. SCN4B-encoded Sodium Channel beta 4 subunit in congenital long-QT syndrome[J]. *Circulation*, 2007, 116(2):134-142.
- [45] LI R G, WANG Q, XU Y J, et al. Mutations of the SCN4B-encoded Sodium Channel beta 4 subunit in familial atrial fibrillation[J]. *Int J Mol Med*, 2013, 32(1):144-150.

(收稿日期:2019-03-02 修回日期:2019-05-21)