

SCN5A 基因突变与心律失常的研究进展

马芳芳, 李敏, 郑明奇, 王乐, 吉立双, 刘刚

河北医科大学第一医院心脏中心, 河北 石家庄 050031

摘要:近年来分子生物学及分子电生理的迅速发展,开创了心律失常机制研究新纪元。心律失常与离子通道基因表达异常明确相关,多个离子通道基因的突变可引起各种心律失常。目前,已知绝大多数的原发性心电异常都是由编码各主要离子通道亚单位的基因突变引起的,因此,这类病可称为“离子通道病”。Nav1.5通道是人类主要的心脏钠离子通道类型,负责动作电位的起始和传播,由SCN5A基因编码。自从在长QT综合征(long QT syndrome, QTS)家系中发现心脏钠离子通道 α 亚基的编码基因SCN5A第一个突变以来,目前已经发现数百个突变与一系列遗传性心律失常有关,如长QT综合征3型(LQT3)、Brugada综合征、进展性心脏传导阻滞(PCCD)、扩张型心肌病(DCM)、婴儿猝死综合征(SIDS)等。近年来发现SCN5A基因突变与病态窦房结综合征(SSS)、房性心律失常(心房颤动,心房静止)、室性心律失常和起搏夺获不良密切相关。本文将详细阐述近年来SCN5A基因突变在SSS、房性心律失常(心房颤动,心房静止)、起搏夺获不良、室性心律失常和长QT综合征3型的研究进展,SCN5A功能获得性和功能丧失致病突变潜在的机制以及目前存在的问题和挑战。

关键词:SCN5A基因突变;病态窦房结综合征;房性心律失常;起搏夺获不良;室性心律失常

中图分类号: R541.7 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-4152(2019)11-1902-06

DOI: 10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.001086

Advances in research on SCN5A gene mutation and arrhythmia

MA Fang-fang, LI Min, ZHENG Ming-qi, et al.

Heart Center, the First Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang, Hebei 050031, China

Abstract: In recent years, the rapid development of molecular biology and molecular electrophysiology has opened up a new era of arrhythmia mechanism research. Arrhythmias are clearly associated with abnormal expression of ion channel genes, and genes mutations in multiple ion channel can cause various arrhythmias. At present, most of the primary electrocardiographic abnormalities are caused by gene mutations encoding the major ion channel subunits. Therefore, such diseases can be referred to as ion channel diseases. The Nav1.5 channel is the main type of cardiac sodium channel in humans and is responsible for the initiation and propagation of action potentials. It is encoded by SCN5A gene. Since the first mutation in the gene SCN5A of the cardiac sodium channel α subunit was found in the family of long QT syndrome. Hundreds of mutations have been found to be associated with a range of hereditary arrhythmias. Such as, long QT syndrome type 3 (LQT3), Brugada syndrome, progressive cardiac conduction block (PCCD), dilated cardiomyopathy (DCM), sudden infant death syndrome (SIDS), etc. In recent years, it has been found that SCN5A gene mutation is closely related to sick sinus syndrome, atrial arrhythmia (atrial fibrillation, atrial standstill), ventricular arrhythmia and poor pacemaker capture. This article will elaborate on the recent SCN5A gene mutation in sick sinus syndrome (SSS), atrial arrhythmia (atrial fibrillation, atrial standstill), poor pacemaker capture, ventricular arrhythmia and long QT syndrome type 3, the potential mechanisms of gain-of-function and loss-of-function SCN5A mutations, and current problems and challenges.

Key words: SCN5A gene mutation; Sick sinus syndrome; Atrial arrhythmia; Poor pacemaker capture; Ventricular arrhythmias

心脏钠离子通道是由核心亚基 α 亚基(Nav1.5)和辅助性 β 亚基所构成的糖基化多肽复合体。Nav1.5通道的 α -亚基由SCN5A基因编码,其负责钠内向电流(I_{Na})^[1]。 β -亚基由SCN1B至SCN4B编码。 α -和 β -亚基的突变与心房和室性心律失常的易感性增加有关。本文将详细阐述近年来SCN5A基因突变在病态窦房结综合征(SSS)、房性心律失常(心房颤动,心房静止)、起搏夺获不良、室性心律失常和长QT综合征3型的研究进展,SCN5A功能获得性和功能丧失

致病突变潜在的机制以及目前存在的问题和挑战。

1 病态窦房结综合征

SSS常见于有潜在心脏疾病的老年人群,但也见于胎儿、婴儿和儿童,无任何明显结构性心脏病健康人群。这种情况下,SSS被认为是先天性的,存在基因缺陷。

目前,SSS患者窦房结功能障碍潜在的疾病机制还尚未清楚。窦房结功能障碍在很大程度上依赖钙通道或者与编码钠离子通道SCN5A相关。既往研究已确定相关的几个基因突变位置,包括T220I、P1298L、delF1617、R1623X和R1632H,无功能钠离子通道

基金项目:河北省重点研发计划项目(16277707D,17277754D)

通信作者:刘刚, E-mail: cardio2004@163.com

(G1408R、R1623X),研究揭示这些基因突变导致 I_{Na} 密度减少。另一个相关突变位置, E161K 基因突变,也显示降低 I_{Na} 电流密度。尽管上述 SCN5A 基因突变均导致 I_{Na} 减少,但是本质上动力学效应不同,包括 I_{Na} 失活改变(G1:T220I、P1298L 和 delF1617)和 I_{Na} 激活特性改变(G2:EK161K)。然而,功能丧失 SCN5A 基因突变导致 I_{Na} 失活和窦房结功能障碍的机制尚未清楚。

家族性病窦综合征通常可归因于编码心脏钠通道 SCN5A 和另一个与“病态窦房结综合征”相关起搏通道 HCN4 基因^[2]。一项观察性横断面研究,首次报道病窦综合征家族成员中 p. Met1498Arg SCN5A 基因突变^[3]。ISHIKAWA T 等^[4]发现具有 SCN5A 突变的 SSS 显示早期发作的表征以及具有男性优势。在家族性 SSS 队列中发现了 2 个 HCN4 和 3 个 SCN5A 功能丧失突变。最近的研究进一步深入了解了人类窦房结的高度专业化的微观解剖学^[5-6],这些重要的研究可能为未来的 3D 模拟研究提供框架,用于研究人类窦房结起搏功能和 1795insD 等特定突变的影响。SCN5A 中的 1795insD 突变引起窦性心动过缓,为了揭示潜在的机制,WILDERS R^[7]将 I_{Na} 中突变诱导的变化纳入单个人窦房结细胞(Fabbri-Severi 模型)的综合计算模型中。1795insD 突变使模型细胞的搏动速率从 74 降至 69 次/min。突变诱导的持久性 I_{Na} 本身导致搏动率显著增加,这种功能获得效应几乎完全抵消 I_{Na} 电流减少的功能丧失效应。SCN5A 基因中 E161K 突变的携带者,显示出窦性心动过缓和传出阻滞,为了评估 E161K 突变导致窦房结功能障碍的机制以及 H558R 多态性的潜在作用,将突变诱导的 I_{Na} 变化纳入单个人窦房结细胞的 Fabbri-Severi 模型中。实验证实突变诱导的 I_{Na} 变化可以解释临床观察到的窦性心动过缓和传出阻滞^[8]。最近 Clatot 证明野生型和突变型 Nav1.5 蛋白可以形成二聚体,从而能够偶联门控野生型和突变型 Nav1.5 钠通道,这可能是突变的显性负效应的原因。因此,E161K 突变的细胞效应可能比预期的更严重^[9]。

2 房性心律失常

2.1 心房颤动 心房颤动(atrial fibrillation, AF)的大多数病例是获得性的并且与心房的结构重塑有关,但在约 30% 的患者中,心房颤动发生在没有结构性心脏病的情况下。近些年多项研究显示多种离子通道基因突变,包括 KCNQ1、KCNE2、KCNJ2、KCNA5、SUR2A、SCN5A 和缝隙连接基因 GJA5 均与心房颤动发生有关。

近期 ZIYADEH-ISHEEM A 等^[10]报道,家族 SCN5A C 末端截短突变(R1860Gfs 12)导致出现复杂的临床表型,SSS 和房颤或房扑。在芬兰家族中获得 DNA 提取的血液样品,在携带 SCN5A D1275N 突变的

13 个家庭成员中进行了系统的 ECG 分析,存在传导缺陷和室上性心律失常,包括心房颤动、房室结折返性心动过速(AVNRT)和交界区节律,建议对所有 SCN5A D1275N 突变携带者进行心电图随访^[11]。BODDUM K 等^[12]报告了一种新的功能丧失的 SCN5A 变异(p. Ile1343Val),在 1 名 42 岁的先证者中发现,他出现了异常心电图,双相 T 波异常复极化。在前间隔导联,持续性心房颤动,间歇性左束支传导阻滞(LBBB)和可逆性心肌病。患者不符合 Brugada 综合征,长 QT 综合征或任何其他已知的 SCN5A 相关表型的诊断标准。通过体外膜片钳实验表征变体的生物物理特性揭示了 I_{Na} 减少而对通道的失活动力学没有影响。 I_{Na} 的这种功能丧失可以解释间歇性 LBBB 以及心房颤动。HAN M 等^[13]研究显示房颤相关突变 p. Arg399Cys 在核纤层蛋白 A/C 中的识别和功能表征。电生理研究表明突变 p. Arg399Cys 通过降低 Nav 1.5 的细胞表面表达水平来降低心脏钠电流峰值,但不影响快速整流外向钾电流。研究结果表明核纤层蛋白 A/C 突变 p. Arg399Cys 削弱核层和核孔复合物之间的相互作用导致房颤。该研究结果为房颤的发病机制提供了一种新的分子机制。编码心脏钠通道和相关化合物的罕见基因变异与心房颤动有关。然而,目前的专家共识^[14]不支持心房颤动的基因检测,因为目前研究结果未发现影响心房颤动导管消融的结果。SCN5A 功能获得性突变和功能丧失突变,不仅仅降低电流密度也呈现出持续的晚钠电流。持续的晚钠电流扰乱心房肌细胞复极化,延长动作电位,成为基因突变增加房颤的易感性的另一个潜在机制。SCN5A 功能获得性突变增加细胞兴奋性和降低动作电位阈值。

2.2 心房静止 心房静止(atrial standstill, AS)是极为罕见的心律失常,表现为缺乏心房心电活动和机械活动。心电图呈心动过缓,P 波缺乏,和交界区室性复杂性逸搏心律,并且进行性心房变性。SCN5A 基因突变患者被指出存在 AS。2003 年 GROENEWEGEN W A 等^[15]首次报道 D1275N-SCN5A 基因突变与房性心律失常相关性。也有研究^[16]报道 SCN5A 基因突变(R367H),与心房静止及室性心律失常相关。SCN5A 杂合子基因突变也可导致房性心动过缓,房室传导阻滞,和房性及室性心律失常。

心房静止是一种罕见的心房心肌病,它可能与其他心肌病(即左心室非致密化)联合存在或单独表现。LEE G H 等^[17]首次报道了 1 例 29 岁男性患者,该患者近期出现脑梗塞和偶发性左室心房颤动并伴有自发性左心房停搏。在一些心房静止家族中,已经证实了心脏钠通道基因 SCN5A 的突变。BASKAR S 等^[18]报道 1 名 11 岁的女孩在晕厥评估中被发现有进行性窦

房结功能障碍和希室束-浦肯野纤维系统疾病伴心房静止。遗传分析揭示了新组合中 SCN5A 基因的复合杂合突变。TAN R B 等^[19]对散发性先天性心房静止病例的家族行基因筛查。用野生型(WT)或突变型 SCN5A cDNA 转染人胚肾 293 细胞。使用膜片钳方法使用全细胞研究生物物理学性质。结果发在先证者和她的姐妹中发现了 1 种新的纯合 SCN5A 突变(p. V1340L)。先证者完全心房静止,而姐姐有部分心房静止。在母亲、父亲和兄弟中发现了杂合突变。三者均有正常的窦性心律。突变体 Nav1.5(V1340L)降低 I_{Na} 密度,并显示电压依赖性稳态激活的去极化位移。功能丧失的 SCN5A 突变可能由于抑制动作电位的起始而导致心房静止和猝死。LEHMANN H I 等^[20]报告了 1 例德国家庭罕见的患有常染色体显性永久性心房停搏,证实了先前未描述的 SCN5A 突变。家族中的永久性心房停搏是 SCN5A 突变(R222G)的结果,并以常染色体显性模式传播。长期随访显示进行性心房扩大,但没有明显的心室功能损害,室性心律失常或心源性猝死。目前,心房静止的患病率尚不清楚,仅有少数报道,SCN5A 基因突变与心房心肌病相关。SCN5A 相关形式的发生频率尚不清楚。

3 起搏夺获不良

埋藏式复律除颤器电极导线放置最关键是,在设备植入时能否获得合理的导线夺获阈值。起搏夺获不良,特别是心房静止,因为没有可以记录的心房心电活动和缺乏心房夺获,成功植入起搏器或除颤器是非常困难的。既往报道 SCN5A 基因突变的儿童,因心房夺获不良,无法植入双腔起搏器治疗,然而,经过 1 周经验性静脉皮质类固醇治疗,最后解决了这一问题。DNA 测序显示 SCN5A 基因第 1 个核苷酸 514 密码子 G 和 T 位置颠倒,导致半胱氨酸代替甘氨酸(G514C)。此项研究显示 G514C 对钠通道门控作用呈现两种形式的综合体,激活通道趋向于减少 I_{Na} 和不稳定失活趋向于增加 I_{Na} 。然而,接受类固醇治疗后,临床治疗得到改善的原因目前还是未知的。

临床研究表明房性心律失常患者在电极导线置放期间出现不良夺获阈值,基因检测显示患者存在 SCN5A 功能丧失纯合子基因突变。起搏器植入时起搏夺获不良患者,已明确为 SSS 患者存在显著地临床意义上的房性心律失常。这些患者大部分存在 SCN5A 中的功能丧失突变或 SCN5A 多形态。SCN5A 基因功能获得性突变可能导致长 QT 综合征 3 型,而 SCN5A 基因功能丧失突变可导致心脏传导疾病、Brugada 综合征和 SSS。相同的 SCN5A 基因突变也可表现不同疾病甚至是同一家族,例如长 QT 综合征、Brugada 综合征和心脏传导疾病。这种现象称为“症候

群”。同时,另一项队列研究中表明,心房和心室均出现起搏夺获不良。此前还没大型队列研究显示在 SCN5A 突变患者中出起搏夺获不良的病例。同样,CONTE G 等^[21]报道,7.5% 的儿童药物引起的 Brugada 变化有窦房结功能障碍,而其没有评论所治疗的患者在 ICD 植入期间是否有任何并发症。此项研究认为在设备植入时起搏夺获不良主要由于 SCN5A 基因功能丧失突变导致。已明确诊断为 Brugada 综合征或长 QT 综合征患者并没有发现起搏夺获不良。随之而来的问题是,SSS 和房性心律失常患者是否和起搏夺获不良表现出同一临床表型^[22]。

4 室性心律失常

2014 年 SWAN 等报道一个大型的 4 代家庭出现运动诱发的多形性室性心律失常,外显子组测序在 SCN5A 基因的高度保守区域中鉴定出新的错义突变(p. I141V),其编码与心律失常表型共分离的 Nav1.5 钠通道蛋白。最后结论,功能获得性 Nav1.5 导致家族性运动诱发的多形性室性心律失常。AMAROUCHE M Y 等^[23]通过静脉输注 2 mg/kg 氟卡尼之前和之后,对运动期间表现出频繁的多形性室性心律失常的 11 名 p. I141V 携带者进行运动压力测试。使用表达 Nav1.5 通道的 HEK293 细胞的膜片钳技术评估氟卡尼的体外作用。氟卡尼治疗显著降低了运动期间和运动后多形性室性心律失常的频率。进一步将 p. I141V 突变体通道对氟卡尼的敏感性与野生型通道的敏感性进行比较。氟卡尼的灌注抑制了 2 组的峰值和窗口电流,表明了氟卡尼促进钠窗电流增加,可作为 Nav1.5 缺陷的有效治疗方法。LIEVE K V 等^[24]观察到 SCN5A 中新的错义突变(p. M1851V)导致室性心律失常和心房颤动的临床表型。由窗口电流增加引起 SCN5A 突变功能获得性缺陷,导致多灶性异位浦肯野相关的早搏,运动诱发的室性心律失常和心房颤动,这些发现进一步扩大了与 SCN5A 突变相关的心律失常的范围。Brugada 综合征患者的心室颤动通常由室性早搏引发。编码心钠通道蛋白 Nav1.5 的基因 SCN5A 突变是 Brugada 综合征的重要原因,携带此类突变的基线 1 型心电图的 Brugada 综合征患者在接触钠通道阻滞剂后患室性早搏的风险增加。AMIN A S 等^[25]研究显示对于在使用钠通道阻滞剂时出现室性心律失常患者,建议进行 SCN5A 突变分析,特别是在心律失常发生 QRS 延长之前,对于尚未实现 1 型心电图的患者也是如此。此外,不鼓励 SCN5A 突变患者使用钠通道阻滞剂,包括没有 Brugada 综合征的患者。

CALLOE K 等^[26]报道 SCN5A 突变与临床多灶性异位浦肯野相关的早搏有关,其特征在于室性心律失常和扩张型心肌病。筛选 SCN5A 基因揭示了 Nav1.5

蛋白的结构域1中区段3和4之间的接头中的错义突变,导致在位置213处的甘氨酸被天冬氨酸取代(G213D)。Nav1.5(G213D)突变与功能获得表型,多灶性房性、室性早搏和扩张型心肌病相关。有学者认为具有多灶性异位浦肯野相关的早搏样表型的患者可能特别受益于I类抗心律失常药物或胺碘酮。

5 长QT综合征3型(LQT3)

编码离子通道相关蛋白的基因突变可能导致遗传性心律失常障碍^[27]。长QT综合征(LQTS)是一种遗传性心律失常,其特征在于延长的心室复极化和恶性快速性心律失常。LQTS患者中LQT3的估计患病率约为10%^[28]。

CHEN J等^[29]报道一名日本男性的基因突变,在该患者中筛选LQTS相关基因,鉴定了杂合错义的SCN5A突变V2016M,突变体通道表现出功能丧失特征,峰值钠电流密度降低。此外,突变体通道显示功能获得特征:蛋白激酶A激活增加晚期钠电流和蛋白质对钠通道失活的影响激酶A或C激活。ZHU W等^[30]同时监测心脏Na⁺通道电压感应域(VSD)构象动力学以及LQT3变体的其他门控特性。基于32名LQT3患者的数据集生成了系统的模型,然后在双盲回顾性试验中成功预测了8名患者中的7名对美西律的反应。使用包含这种作用模式的算法,可以预测患者对美西律的特异性反应。研究已确定了多种SCN5A变体,其中包括R1193Q,在HEK细胞中产生晚期钠电流(I_{Na-L})。KRONCKE B M等^[31]比较了SCN5A R1193Q与CHO细胞中ΔKPQ的功能特性。在HEK细胞、CHO细胞和hiPSC-CMs产生的晚期钠电流的一致性表明,I_{Na-L}是人类心肌细胞中SCN5A R1193Q变体的一个特征。表明观察体外环境中的晚期钠电流并不一定转化为高致病性LQT3表型,而是取决于其潜在的机制。

SCN5A中的功能获得和功能丧失突变分别是LQT3和Brugada综合征1型的基础^[32-34]。亚临床SCN5A突变(p. V1328M),可能会使携带它的个体易患药物诱导的Brugada综合征^[35]。ZENG Z等^[36]在中国的一个汉族家庭Brugada综合征发现p. D1690N基因变异,导致无功能Nav1.5通道,诱发室颤猝死。日本多中心研究^[37]表明,具有SCN5A突变的Brugada综合征患者在ECG上表现出更多的传导异常并且具有更高的心脏事件风险。MICAGLIO E等^[38]首次报道了与Brugada综合征相关的遗传无义突变SCN5A基因p. Arg1316*的家族。

此外,婴儿猝死综合征相关变异导致Nav1.5通道严重功能障碍,主要是由于Q1832E突变导致的运输缺陷^[39]。FREYERMUTH F等^[40]使用RNA测序,发现

从成人外显子6B向心钠通道SCN5A中的胎儿外显子6A的转换,可能是导致强直性肌营养不良心脏传导功能障碍原因。SCN5A或相关基因中的相同稀有变体可以在不同个体中存在不同的临床表型,并且有时在同一家族的成员中存在。遗传背景和表观遗传和环境因素导致这些重叠综合征的表达^[41],例如传导疾病和窦房结功能障碍,在单个家庭或甚至单个患者中共存^[33]。在LQT3和Brugada综合征型患者中,窦房结功能障碍是相对常见^[42-43]。应当注意,在LQT3的情况下,“功能获得”是指持续的I_{Na},其延长心室动作电位并因此引起QT间期延长。如果LQT3突变与窦性心动过缓相关,则该突变在舒张期去极化的电压范围内显示伴随的“功能丧失”^[43]。

6 存在的问题和挑战

SCN5A的致病性突变和潜在的机制目前尚未清楚。多种方法用于区别良性罕见的多态性和致病性突变。例如使用心肌细胞和诱导多功能干细胞衍生细胞模型,剖析与SCN5A突变相关的潜在机制,然而这些方法存在数量的局限性。诱导多能干细胞(iPSC-CM)衍生的心肌细胞的使用在技术上更具挑战性,主要障碍与这些早期心肌细胞缺乏明显的心房结构和电生理学表型有关。虽然受到质疑,但iPSC-CM的使用是一种积极开发的新方法,并且已被许多科学团体采用为更易接近的疾病模型。最近报道显示,程序性心室刺激心脏是Brugada综合征患者预后的良好预测因子^[44]。在无症状的个体中进行进一步的管理可能具有特殊的价值。通过使用计算机表型预测算法评估SCN5A突变状态^[45]。FABBRI A等^[46]利用人类窦房结起搏细胞获得的电生理学数据,构建人类窦房结起搏器细胞电活动的综合模型,所得模型的动作电位和钙瞬变接近实验记录的值。适用于SCN5A基因的功能丧失和功能获得突变。人类窦房结细胞模型可以成为设计实验和开发旨在调节心率的药物的有用工具,构建心肌细胞模型可能是进一步研究离子通道病和心律失常的重要手段之一。另外,包括筛选大量种族匹配的对照群体;在大型亲属中评估变体是否与心房颤动共分离;确定变体是否是进化保守的;使用计算机预测模型;虽然异源表达系统和体外研究可以有助于表征变体,但这些系统往往是过于简化的模型,无法概括变异起作用的电环境,而不是必然会澄清功能丧失和功能获得SCN5A突变如何导致各种临床心律失常表型。转基因小鼠也被建议作为体外电生理学方法去探索和提高对SCN5A基因突变病理生理学的理解。然而,SCN5A转基因小鼠模型大多数表现为LQT3或Brugada综合征,还有些表现为混合型。目前缺乏单纯为房颤表型SCN5A基因变异小鼠模型,强调解析房颤

相关的钠离子通道基因突变潜在的病理生理机制的巨大挑战和复杂性。

7 结 语

在关键的离子通道基因突变中,SCN5A 基因突变是独一无二的,与多种心脏疾病相关包括不同的电生理特点。Nav1.5 通道的改变增加心肌中的电异质性并引起各种心律失常。大部分心律失常是所有 SCN5A 突变临床表型的一部分^[47]。正如前面所叙述,SCN5A 中的功能获得性突变通过异常通道门控导致更多的钠流入心肌细胞并导致长 QT 综合征,这是心脏的主要电传导疾病。SCN5A 中的功能丧失突变导致较低的 SCN5A 表达水平或产生有缺陷的 Nav1.5 蛋白,并导致 Brugada 综合征,这是一种心脏中具有轻微结构变化的电疾病。此外,功能丧失和功能获得突变可能引起扩张型心肌病,这是一种致心律失常性疾病。其他 SCN5A 相关疾病是多灶性异位早发浦肯野相关室性心律失常(功能获得性突变)、孤立性心脏传导缺陷(功能丧失突变)、SSS(功能丧失突变)、心房颤动(功能丧失或功能获得突变)和重叠综合征(具有功能丧失和功能获得效应的突变)。同时,SCN5A 基因突变和其他基因突变存在不断变化的过程,因此需要持续的随访和调整起搏参数及应用药物。患病家族筛选是最好的一级预防措施。深入了解 SCN5A 在健康和疾病中的作用,使临床医生能够在 SCN5A 突变患者的管理中制定基因特异性风险分层方案和突变特异性诊断和治疗策略。

参考文献

[1] 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.

[2] VERKERK A O, WILDERS R. Pacemaker activity of the human sinoatrial node: an update on the effects of mutations in HCN4 on the hyperpolarization-activated current [J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(2):3071-3094.

[3] ASADI M, FOO R, BHUIYAN Z A, et al. Genetic analysis of cardiac SCN5A Gene in Iranian patients with hereditary cardiac arrhythmias [J]. *Anatol J Cardiol*, 2016, 16(3):170-174.

[4] ISHIKAWA T, OHNO S, MURAKAMI T, et al. Sick sinus syndrome with HCN4 mutations shows early onset and frequent association with atrial fibrillation and left ventricular noncompaction [J]. *Heart Rhythm*, 2017, 14(5):717-724.

[5] CSEPE T A, ZHAO J, HANSEN B J, et al. Human sinoatrial node structure: 3D microanatomy of sinoatrial conduction pathways [J]. *Prog Biophys Mol Biol*, 2016, 120(1-3):164-78.

[6] LI N, HANSEN B J, CSEPE T A, et al. Redundant and diverse intranodal pacemakers and conduction pathways protect the human sinoatrial node from failure [J]. *Sci Transl Med*, 2017, 9(400):eaam5607.

[7] WILDERS R. Sinus bradycardia in carriers of the SCN5A-1795insD

mutation: unraveling the mechanism through computer simulations [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(2):1-20.

[8] WILDERS R. Cellular mechanisms of sinus node dysfunction in carriers of the SCN5A-E161K mutation and role of the H558R polymorphism [J]. *Front Physiol*, 2018, 9:1795.

[9] CLATOT J, ZHENG Y, GIRARDEAU A, et al. Mutant voltage-gated Na⁺ channels can exert a dominant negative effect through coupled gating [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2018, 315(5):1250-1257.

[10] ZIYADEH-ISLEEM A, CLATOT J, DUCHATELET S, et al. A truncated SCN5A mutation combined with genetic variability causes sick sinus syndrome and early atrial fibrillation [J]. *Heart Rhythm*, 2014, 11(6):1015-23.

[11] VANNINEN S U M, 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.

[12] BODDUM K, SALJIC A, JESPERSEN T, et al. A novel SCN5A variant associated with abnormal repolarization, atrial fibrillation, and reversible cardiomyopathy [J]. *Cardiology*, 2018, 140(1):8-13.

[13] HAN M, ZHAO M, CHENG C, et al. Lamin A mutation impairs interaction with nucleoporin NUP155 and disrupts nucleocytoplasmic transport in atrial fibrillation [J]. *Hum Mutat*, 2018, 40(3):310-325.

[14] HUSSER D, UEERHAM 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):e0183690.

[15] 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.

[16] TAKEHARA N, MAKITA N, KAWABE J, et al. A cardiac sodium channel mutation identified in Brugada syndrome associated with atrial standstill [J]. *J Intern Med*, 2004, 255(1):137-42.

[17] LEE G H, KIM D K, SONG Y J, et al. Stroke in a young individual with left ventricular noncompaction and left atrium standstill [J]. *Korean Circ J*, 2015, 45(5):432-438.

[18] BASKAR S, ACKERMAN M J, CLEMENTS D, et al. Compound heterozygous mutations in the SCN5A-encoded Nav1.5 cardiac sodium channel resulting in atrial standstill and His-Purkinje system disease [J]. *J Pediatr*, 2014, 165(5):1050-1052.

[19] TAN R B, GANDO I, BU L, et al. A homozygous SCN5A mutation associated with atrial standstill and sudden death [J]. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2018. doi:10.1111/pace.13386.

[20] LEHMANN H I, MELTENDORF U, KLEIN H U. Long-term follow-up of permanent atrial standstill in a German family with mutation in the SCN5A gene [J]. *HeartRhythm Case Rep*, 2018, 4(8):356-358.

[21] CONTE G, DEWALS W, SIEIRA J, et al. Drug-induced Brugada syndrome in children: clinical features, device-based management, and long-term follow-up [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63(21):2272-2279.

[22] CHIANG D Y, KIM J J, VALDER S O, et al. Loss-of-function SCN5A mutations associated with sinus node dysfunction, atrial arrhythmias, and poor pacemaker capture [J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2015, 8(5):1105-1112.

预测价值[J]. 新发传染病电子杂志, 2016, 1(1): 27-30.

[6] WAM E C, SAMA L F, ALI I M, et al. Seroprevalence of Toxoplasma gondii IgG and IgM antibodies and associated risk factors in women of child-bearing age in Njinikom, NW Cameroon [J]. BMC Res Notes, 2016, 9(1): 406.

[7] 李峰, 胡碧波, 刘蛟, 等. 艾滋病合并颅内机会性感染患者的 CT 影像学表现研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2015, 25(4): 868-870.

[8] 潘祥奋, 黄永红. 艾滋病并发神经疾病 50 例临床分析[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2014, 17(22): 60-61.

[9] 王新伟, 王丹, 张娜, 等. 艾滋病合并颅内弓形虫感染的磁共振成像表现及随访[J]. 中国临床研究, 2017, 30(11): 1487-1490.

[10] GAJEWSKI P D, FALKENSTEIN M, HENGSTLER J G, et al. Toxoplasma gondii impairs memory in infected seniors [J]. Brain Behav Immun, 2014, 36(1): 193-199.

[11] 成聰, 许传军, 池云, 等. 艾滋病合并弓形虫脑病 11 例临床分析 [J]. 东南大学学报(医学版), 2016, 35(5): 767-770.

[12] 李坤, 黎敏, 张小伟, 等. 合并颅外恶性肿瘤的弓形虫脑病一例 [J]. 中华神经科杂志, 2017, 50(3): 220-222.

[13] JONSES J L, KRUSZONMORAN D, ELDER S, et al. Toxoplasma gondii Infection in the United States, 2011-2014. [J]. Am J Trop Med Hyg, 2018, 98(2): 551-557.

[14] ANTINORI A, ARENDT G, BECKER J T, et al. Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders [J]. Neurology, 2016, 13(11): 1789-1799.

[15] LUNDGREN J D, BABIKER A G, GORDIN F, et al. Initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection [J]. N Engl J Med, 2015, 373(9): 795-807.

(本文编辑: 谢飞凤)

收稿日期: 2018-04-19

(上接第 1906 页)

[23] AMAROUCHE M Y, SWAN H, LEINONEN J, et al. Antiarrhythmic action of flecainide in polymorphic ventricular arrhythmias caused by a gain-of-function mutation in the Nav1.5 sodium channel [J]. Ann Noninvasive Electrocardiol, 2016, 21(4): 343-351.

[24] 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: 187-193.

[25] AMIN A S, RECKMAN Y J, ARBELO E, et al. SCN5A mutation type and topology are associated with the risk of ventricular arrhythmia by sodium channel blockers [J]. Int J Cardiol, 2018, 266: 128-132.

[26] CALLOE K, BROENDBERG A K, CHRISTENSEN A H, et al. Multifocal atrial and ventricular premature contractions with an increased risk of dilated cardiomyopathy caused by a Nav1.5 gain-of-function mutation (G213D) [J]. Int J Cardiol, 2018, 257: 160-167.

[27] LIEVE K V, WILDE A A. Inherited ion channel diseases: a brief review [J]. Europace, 2015, 17(Suppl 2): ii1-6.

[28] OBEYESEKERE M N, ANTZELEVITCH C, KRAHN A D. Management of ventricular arrhythmias in suspected channelopathies [J]. Circ Arrhythm Electrophysiol, 2015, 8(1): 221-231.

[29] CHEN J, MAKIYAMA T, WURIYANGHAI Y, et al. Cardiac sodium channel mutation associated with epinephrine-induced QT prolongation and sinus node dysfunction [J]. Heart Rhythm, 2016, 13(1): 289-298.

[30] ZHU W, MAZZANTI A, VOELKER T L, et al. Predicting patient response to the antiarrhythmic mexiletine based on genetic variation: personalized medicine for long QT syndrome [J]. Circ Res, 2019, 124(4): 539-552.

[31] KRONCKE B M, YANG T, RODEN D M. Multiple mechanisms underlie increased cardiac late sodium current [J]. Heart Rhythm, 2019, pii: S1547-5271(19)30031-1. doi: 10.1016/j.hrthm.2019.01.018.

[32] 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, 72(9): 1046-1059.

[33] GIUDICCESSI J R, WILDE A A M, ACKERMAN M J. The genetic architecture of long QT Syndrome: A critical reappraisal [J]. Trends Cardiovasc Med, 2018, 28(7): 453-464.

[34] 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.

[35] TURKER I, MAKIYAMA T, VATTA M, et al. A novel SCN5A mutation associated with drug induced Brugada type ECG [J]. PLoS One, 2016, 11(8): e0161872.

[36] ZENG Z, XIE Q, HUANG Y, et al. p. D1690N sodium voltage-gated channel α subunit 5 mutation reduced sodium current density and is associated with Brugada syndrome [J]. Mol Med Rep, 2016, 13(6): 5216-5222.

[37] YAMAGATA K, HORIE M, AIBA T, et al. Genotype-phenotype correlation of SCN5A mutation for the clinical and electrocardiographic characteristics of probands with Brugada Syndrome: A Japanese multicenter registry [J]. Circulation, 2017, 135(23): 2255-2270.

[38] MICAGLIO E, MONASKY M M, CICONTE G, et al. SCN5A nonsense mutation and NF1 frameshift mutation in a family with Brugada Syndrome and neurofibromatosis [J]. Front Genet, 2019, 10: 50.

[39] GANDO I, MORGANSTEIN J, JANA K, et al. Infant sudden death: Mutations responsible for impaired Nav1.5 channel trafficking and function [J]. Pacing Clin Electrophysiol, 2017, 40(6): 703-712.

[40] FREYERMUTH F, RAU F, KOKUNAI Y, et al. Splicing misregulation of SCN5A contributes to cardiac-conduction delay and heart arrhythmia in myotonic dystrophy [J]. Nat Commun, 2016, 7: 11067.

[41] SAVIO-GALIMBERTI E, ARGENZIANO M, ANTZELEVITCH C. Cardiac arrhythmias related to sodium channel dysfunction [J]. Handb Exp Pharmacol, 2018, 246: 331-354.

[42] HAYASHI H, SUMIYOSHI M, NAKAZATO Y. Brugada syndrome and sinus node dysfunction [J]. J Arrhythm, 2018, 34(3): 216-221.

[43] WILDERS R, VERKERK A O. Long QT Syndrome and Sinus Bradycardia-A mini review [J]. Front Cardiovasc Med, 2018, 5: 106.

[44] SIEIRA J, CONTE G, CICONTE G, et al. Prognostic value of programmed electrical stimulation in Brugada syndrome: 20 years experience [J]. Circ Arrhythm Electrophysiol, 2015, 8(4): 777-784.

[45] KAPPLINGER J D, GIUDICCESSI J R, YE D, et al. Enhanced classification of brugada syndrome-associated and long-QT syndrome-associated genetic variants in the SCN5A-Encoded Na(v)1.5 cardiac sodium channel [J]. Circ Cardiovasc Genet, 2015, 8(4): 582-95.

[46] FABBRI A, FANTINI M, WILDERS R, et al. Computational analysis of the human sinus node action potential: model development and effects of mutations [J]. J Physiol, 2017, 595(7): 2365-2396.

[47] PATEL H, MADANIEH R, KOSMAS C E, et al. Reversible cardiomyopathies [J]. Clin Med Insights Cardiol, 2015, 21(9): 7-14.

(本文编辑: 陈子康)

收稿日期: 2018-12-25