

# 家族性房室结内折返性心动过速遗传与分子学研究进展

韩天奇<sup>1</sup> 卫延辉<sup>1</sup> 赵钰<sup>2</sup> 任付先<sup>2</sup>

(1. 新乡医学院, 河南 新乡 453003; 2. 新乡医学院附属濮阳市油田总医院心内科, 河南 濮阳 457001)

**【摘要】** 房室结内折返性心动过速(AVNRT)是阵发性室上性心动过速中最常见的一种心律失常。家族性聚集、症状早期发作以及无心脏结构的异常提示遗传因素参与了 AVNRT 的病理生理。随着遗传学研究的进展,基因突变可导致家族性 AVNRT 被进一步表明,进而有助于理解 AVNRT 的分子机制及所导致的电生理改变,同时为临床诊疗提供新的思路及方法,现就近年来与 AVNRT 相关的遗传与分子学研究进展做一综述。

**【关键词】** 房室结内折返性心动过速;基因;遗传;室上性心动过速

**【DOI】**10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.12.020

## Genetic and Molecular Research of Familial Atrioventricular Nodal Reentrant Tachycardia

HAN Tianqi<sup>1</sup>, WEI Yanhui<sup>1</sup>, ZHAO Yu<sup>2</sup>, REN Fuxian<sup>2</sup>

(1. Xinxiang Medical University, Xinxiang 453003, Henan, China; 2. Department of Cardiology, Puyang Oilfield General Hospital, Puyang 457001, Henan, China)

**【Abstract】** Atrioventricular nodal reentrant tachycardia(AVNRT) is the most common arrhythmia in paroxysmal supraventricular tachycardia. Familial aggregation, early onset of symptoms and lack of structural abnormalities suggest that genetic factors are involved in the pathophysiology of AVNRT. With the progress of genetic research, the mechanism of gene mutation leading to some familial AVNRT has been further elucidated, which helps to understand the molecular mechanism and electrophysiological changes of AVNRT and provides new ideas and methods for clinical diagnosis and treatment. This article reviews the progress of genetic and molecular research related to AVNRT in recent years.

**【Key words】** Atrioventricular nodal reentrant tachycardia; Gene; Inherits; Supraventricular tachycardia

房室结内折返性心动过速 (atrioventricular nodal reentrant tachycardia, AVNRT) 因折返发生在房室结而得名,为阵发性室上性心动过速 (paroxysmal supraventricular tachycardia, PSVT) 最常见的一种类型。它起源于房室结,包括房室结中的两条功能性通道,即快通道和慢通道,根据折返路径不同可分为慢-快、快-慢、慢-慢三种类型,其中慢-快型最常见。临床表现为心动过速突发突止,持续时间长短不一。症状轻重程度主要与发作时心室率及持续时间有关,常表现为心悸、胸闷、头晕和颈部重击感等,心室率过快时因心输出量及脑血流量迅速减少而出现晕厥<sup>[1]</sup>。

### 1 流行病学调查

多项研究表明 AVNRT 常发生于成年人,女性发病率约为男性 2 倍,首次发病平均年龄为 (32±18) 岁<sup>[2]</sup>。PSVT 病例中大多数人发病年龄为 (45±19) 岁<sup>[3]</sup>,患病率为

22.5/10 000,发病率为每年 36/1 010 000<sup>[4]</sup>。Michowitz 等<sup>[5]</sup>报道:与一般人群相比,家族性 AVNRT 的患病率为 127/10 000 (95% CI 82/100 000 ~ 196/10 000),AVNRT 患者的一级亲属中 AVNRT 的发生率至少高 3.6 倍。

### 2 家族性 AVNRT 的遗传学特征

多个家族性的病例提示遗传因素可能在 AVNRT 病理机制中起重要作用。2004 年 Hayes 等<sup>[6]</sup>通过描述 6 个家族且每个家族中有 2 ~ 3 例一级亲属患有 PSVT,12 例患者通过双房室结双径通路电生理学检查诱发 AVNRT,这些数据表明遗传模式偏向于常染色体显性遗传。2012 年 Namgung 等<sup>[7]</sup>报道 1 位母亲与儿子同时患有 AVNRT 的病例,并且通过先前的一些病例推测其遗传模式很可能是常染色体而不是 X 染色体遗传,而且说明家族性 AVNRT 可发生在任何类型的亲属关系中。2013 年 Barake 等<sup>[8]</sup>首次报道同卵双

胞胎患有 AVNRT 的病例,更加为 AVNRT 遗传分子学提供有力的证据;2015 年 Stec 等<sup>[9]</sup>通过报道 1 个波兰东南部地区的 3 代家庭的 6 例女性患者,这是第一个母系遗传的家族,推测可能的遗传方式为常染色体显性、X 连锁显性或线粒体传播。2017 年 Michowitz 等<sup>[5]</sup>描述 24 个家庭,其中至少有 1 例一级亲属患有 AVNRT,最常见的家庭关系为 1 个父母和 1 个孩子,占总病例数的 67%,其次是 2 个兄弟姐妹之间患病(29%)。由于大多数家族连续 2 代以上的个体都受到影响,且无性别侧重,因此最可能的模式是不完全外显的显性遗传或多基因遗传。在其余家族中,X 连锁和隐性遗传也是可能的。同年 Subramanian 等<sup>[10]</sup>报道了父亲与其 2 个儿子的 3 例典型慢-快型 AVNRT,表明遗传的主要模式似乎是常染色体显性遗传。

### 3 家族性 AVNRT 的致病基因研究进展

目前暂未发现明确基因的相关突变与家族性 AVNRT 有关,据文献报道在 AVNRT 中发现 SCN5A、SCN10A、SCN9A、SCN4A、Cap2、HCN1-4、KCNE3、RyR2、CACNB 和 CACNA1 等基因变异<sup>[11]</sup>。

#### 3.1 钠通道基因变异

##### 3.1.1 SCN5A

SCN5A 编码电压门控钠通道 Nav1.5 的亚基,编码抗河豚毒素的通道,该通道介导内向钠电流( $I_{Na}$ ),从而启动心脏动作电位。研究证实 SCN5A 突变与长 QT 间期综合征、心房颤动(房颤)、病态窦房结综合征、特发性室颤动和房室传导阻滞、Brugada 综合征(Brugada syndrome, BrS)和室上性心动过速有关。如 SCN5A-D1257N 突变携带者中,经常出现特殊的心电图表现,如初始 QRS 波群断裂、S 波延长和室上性心律失常<sup>[12]</sup>。BrS 是一种常染色体显性遗传且危及生命的疾病,约 30% 的 BrS 与 SCN5A 突变有关。如 BrS 中 SCN5A 的 K817E 突变可使钠内向电流降低而导致心肌动作电位上升速度显著减慢且复活时间延长<sup>[13]</sup>。近年来研究表明其与室上性心律失常具有重叠性,二者共存率约为 27.1%,在女性患者中相对多见<sup>[14]</sup>。最近在 1 例同时患有 BrS 与 AVNRT 的患者中发现了 SCN5A 的 1 个新遗传性移码突变 c. 4700\_4701del (p. Phe1567Cysfs \* 221)<sup>[15]</sup>。在扩张型心肌病患者中检出了 SCN5A 错义突变(E446K、F1520L、V1279I、D1275N 和 R222Q),这些患者同时患有严重的室上性心律失常、病态窦房结综合征、房颤、室性心动过速和传导疾病<sup>[16]</sup>。Andreasen 等<sup>[11]</sup>在 AVNRT 患者中发现 SCN5A 的 7 种基因变体,其中 4 个变体已通过膜片钳功能表征,第 5 个变体具有停止-增益翻译的功能,另外两个分别为 c. 1381C>T [p. (Leu461Val)] 和 c. 1576C>T [p. (Arg526Cys)], c. 1576C

>T 的电流密度增加,而 c. 1381C>T 在测试参数上未改变电流特性。从而得出结论:在 AVNRT 的遗传变异中,SCN5A 突变可导致钠通道功能的受损。

##### 3.1.2 SCN10A

SCN10A 编码电压门控钠通道 Nav1.8 的亚基,钠通道 Nav1.8 存在于人体心脏感觉神经和心肌细胞中。有研究表明 SCN10A 可直接作用于心脏传导:在小鼠模型中应用 SCN10A 阻滞剂,小鼠的 PR 间期与 QRS 波群间期均延长;SCN10A 存在于心室肌与传导纤维上<sup>[14]</sup>;SCN10A 基因变异与 PR 间期及 QRS 波群间期显著相关<sup>[17]</sup>;这些证据支持 SCN10A 在心脏传导中的直接作用。在大鼠、犬和人类心力衰竭模型中,心室肌晚期钠电流( $I_{Na-L}$ )显著增强<sup>[18]</sup>,促进动作电位病理性延长,从而导致早期去极化,增加致命性室性心律失常和折返性室性心律失常的风险。使用 Nav1.8 抑制剂或阻断心脏中 SCN10A 通道,可降低心肌细胞的  $I_{Na-L}$ ,从而缩短动作电位,还可有效抑制舒张期肌质网  $Ca^{2+}$  的渗漏,减少  $Ca^{2+}$  负载,降低收缩性能,从而减少心律失常事件的发生<sup>[19]</sup>。在 284 例丹麦 AVNRT 患者中发现了 SCN10A 基因中的 16 个变异体<sup>[11]</sup>。研究表明房颤与 AVNRT 存在重叠,Jabbari 等<sup>[20]</sup>在 1 例阵发性房颤患者中发现了 SCN10A R14L 变异,此患者 31 岁开始出现房颤并同时患有 AVNRT。这些证据都表明 SCN10A 基因变异与 AVNRT 相关。

##### 3.1.3 SCN4A

SCN4A 编码骨骼肌中电压门控钠通道 Nav1.4 的  $\alpha$  亚基,该基因突变可导致非营养不良性钠通道肌强直、高钾周期性肌麻痹、先天性强直性肌痉挛以及小部分的低钾周期性麻痹和先天性肌无力。在低钾性周期性麻痹患者中检测到 SCN4A 的基因突变 Arg619H,其在低钾血症发作期间出现 PSVT<sup>[21]</sup>。在一个 AVNRT 家族中检测到 SCN4A 的基因变异 c. 2623C>T [p. (Pro857Ser)]<sup>[8]</sup>,表明 Nav1.4 与 AVNRT 的发病有关。

#### 3.2 Cap2

Cap 是一种高度保守的蛋白质,在酵母中作为腺苷酸环氧化酶的亚单位被首次发现。在高等真核生物中,存在两种亚型,分别为 Cap1 和 Cap2。Cap1 在体内广泛分布,Cap2 在心脏、大脑、骨骼肌、睾丸及皮肤中显著表达,在调节肌动蛋白及细胞骨架中起主要作用<sup>[22]</sup>。从早期发育至器官形成,Cap2 的表达水平一直很稳定,Cap2 比 Cap1 表达出更长的转录产物。在 Cap2 基因缺失的小鼠模型中可产生扩张型心肌病、心房扩张、明显的心动过缓、严重的房室传导延迟和室性心律失常,并推测导致心脏猝死的原因可能是由折返性快速性心律失常引起<sup>[23]</sup>。2019 年 Aspit 等<sup>[24]</sup>在 2 例同时患有扩张

型心肌病的近亲儿童病例中发现 Cap2 变异可导致肌球蛋白动力学受损并且与 AVNRT 相关。

### 3.3 超极化激活环核苷酸门控阳离子通道

超极化激活环核苷酸门控阳离子通道(hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated cation channel, HCN)属于电压门控孔环通道的超家族,具有独特的特征:它们在超极化电位下开放,携带混合钠钾电流,并由环核苷酸调节。共有 HCN1~4 四个亚型,在心脏、中枢和外周神经系统中广泛表达<sup>[25]</sup>。这些通道在调节细胞兴奋性、节律活动、树突整合和突触传递中起重要作用。

多项研究表明,HCN 的变异与遗传性常染色体显性窦房结功能障碍、严重的心动过缓、反复晕厥、长 QT 间期、多形性室性心动过速、房颤和家族性心动过缓有关。在 HCN1 敲除的小鼠模型中可出现冲动形成和窦房传导受损,从而导致心动过缓、窦性心律失常和反复窦性停顿<sup>[26]</sup>。在敲除 HCN2 的小鼠中可出现窦性心律失常、室性心律失常和癫痫症状<sup>[27]</sup>;HCN3 缺陷的小鼠出现 T 波振幅显著增加,总超极化激活电流( $I_h$ )下降约 30%<sup>[28]</sup>;采用诱导法和心脏特异性 HCN4 基因敲除的小鼠模型表现为窦房结活动反复停顿(8~16 次/min),停顿次数与心率呈反比<sup>[29]</sup>;还可表现为严重心动过缓及房室传导阻滞的进行性发展,最终在 5 d 内出现心脏骤停和死亡<sup>[30]</sup>。此外还表现为额外的心律失常特征,如:PR 间期延长、室上性或室性心动过速<sup>[31]</sup>。在 284 例丹麦 AVNRT 患者中的 13 例先证者中发现 HCN1~4 基因的 13 种变异,随后在中国 AVNRT 患者中也检测到 HCN4 的 3 种稀有变异,提示 HCN1~4 基因与 AVNRT 相关<sup>[11,32]</sup>。

### 3.4 KCNE3

人类 KCNE 基因家族包含五个成员(KCNE1~5),可编码单跨膜离子通道调节的亚基,每个基因变异都与心律失常有关。Andreasen 等<sup>[11]</sup>在 284 例 AVNRT 患者中运用二代基因测序发现了 KCNE3 相关的基因变异,提示 KCNE3 可能与家族性 AVNRT 有关。目前已知 KCNE3 存在于心脏、肠道、气管、内耳和骨骼肌中,与心律失常、长 QT 综合征、BrS 和房颤、分泌性腹泻、梅尼埃病和周期性麻痹等有关<sup>[33-36]</sup>。在 KCNE3<sup>-/-</sup>的小鼠模型中,血清醛固酮的浓度较 KCNE3<sup>+/+</sup>小鼠增加约 2.3 倍,而醛固酮可促使 QT 间期延长,心室复极延长,从而导致缺血再灌注性室性心律失常,并使其持续时间延长<sup>[34]</sup>。BrS 是一种致命性遗传性心律失常,可导致动作电位 1 位相内向电流的减少,如  $I_{Na}$  或  $I_{Ca}$ ,或活跃复极电流的增加,特别是瞬时外向电流( $I_{to}$ ),最终在心室壁形成一个易损窗口,复极化的心外膜弥散引起 2 位相折返性期前收缩,其可捕获该易损窗口,加速以 BrS 为基础的折返性心律失常的发生<sup>[33]</sup>。

### 3.5 RyR2

最近在 AVNRT 患者中检测到 RyR2 的基因变异,提示 RyR2 与 AVNRT 相关<sup>[11]</sup>。心脏收缩及  $Ca^{2+}$  释放均由位于肌浆网的钙释放通道 RyR2 控制。目前研究表明 RyR2 突变与儿茶酚胺依赖型多形性室性心动过速、致心律失常性右心室发育不全和特发性室颤相关。在儿茶酚胺依赖型多形性室性心动过速患者中,RyR2 错义突变导致与 RyR2 结合的 FKBP12.6 亚单位稳定性降低,FKBP12.6 亚单位病理性分解增加和蛋白激酶 PKA 磷酸化增加,从而使舒张期  $Ca^{2+}$  大量泄漏,进而导致延迟后除极,这可能是引发室性心律失常和心脏性猝死的原因<sup>[37]</sup>。RyR2 功能障碍可促使心房扩大产生结构重构及心房缝隙连接蛋白 CX40 下调,从而促进诱发传导速度减慢的底物产生,进而促进折返性心律失常的发生<sup>[38]</sup>。Luo 等<sup>[32]</sup>通过对 82 例 AVNRT 患者及 100 例健康者进行全外显子基因测序,发现 RyR2 的 8 种稀有变异,并且其中一个 RyR2 的罕见变异(c.4652A>G, p.Asn1551Ser, rs185237690)在丹麦的 AVNRT 患者中也被发现<sup>[11]</sup>,说明 RyR2 是 AVNRT 的潜在发病基因。

### 3.6 PRKAG2

PRKAG2,编码单磷酸腺苷活化蛋白激酶的  $\gamma 2$  调节亚基,被认为是 Wolff-Parkinson-White (WPW) 综合征的致病基因。通过表达人类突变体 PRKAG2 基因建立了转基因小鼠模型,基因突变可干扰单磷酸腺苷结合位点,从而使单磷酸腺苷活化蛋白激酶功能丧失,进而诱发出 WPW 综合征。TGR302Q 小鼠中存在绕过房室结导致 WPW 的功能性旁道,旁道提供环路的必要成分,进而诱发出折返性室上性心动过速<sup>[39]</sup>。PRKAG2 的罕见变异在中国 AVNRT 患者中被发现<sup>[32]</sup>,其原因可能是 PRKAG2 突变导致钠通道失活的减慢,并增加负电位下通道激活的可能性,导致钠电流的积累,从而导致房室结传导速度的变化<sup>[40]</sup>。

## 4 讨论

关于 AVNRT 遗传方式的描述大都倾向于常染色体显性遗传,且发现 AVNRT 存在影响心脏钠通道及钙通道基因的多个变异,说明其很可能是多基因共同导致的疾病。目前关于家族性 AVNRT 致病基因的研究仍存在不足之处:首先,样本量较少,且仅限于具有共同遗传背景的特定族群;其次,在采集患者家族病史时,部分患者对其亲属病史了解不足,可能低估家族性 AVNRT 的真实发病率;此外,AVNRT 的明确诊断需有创性电生理检查或食管心电图记录,研究中对照组未做有创性电生理检查,不能确定对照组是否完全无 AVNRT。因此,在研究中应强化入组标准,降低误诊风险,同时纳入其他族群,对比不同种族间的共性和差

异性。通过对 AVNRT 患者进行流行病学及分子学分析,可能为遗传因素参与 AVNRT 的病理生理提供明确的证据,甚至可能提出治疗 AVNRT 的特定靶标。

### 参考文献

- [1] Al-Zaiti SS, Magdic KS. Paroxysmal supraventricular tachycardia: pathophysiology, diagnosis, and management[J]. Crit Care Nurs Clin North Am, 2016, 28(3):309-316.
- [2] Goyal R, Zivin A, Souza J, et al. Comparison of the ages of tachycardia onset in patients with atrioventricular nodal reentrant tachycardia and accessory pathway-mediated tachycardia[J]. Am Heart J, 1996, 132(4):765-767.
- [3] Porter MJ, Morton JB, Denman R, et al. Influence of age and gender on the mechanism of supraventricular tachycardia[J]. Heart Rhythm, 2004, 1(4):393-396.
- [4] Orejarena LA, Vidaillet H, Destefano F, et al. Paroxysmal supraventricular tachycardia in the general population[J]. J Am Coll Cardiol, 1998, 31(1):150-157.
- [5] Michowitz Y, Anis-Heusler A, Reinstein E, et al. Familial occurrence of atrioventricular nodal reentrant tachycardia[J]. Circ Arrhythm Electrophysiol, 2017, 10(2):e004680.
- [6] Hayes JJ, Sharma PP, Smith PN, et al. Familial atrioventricular nodal reentry tachycardia[J]. Pacing Clin Electrophysiol, 2004, 27(1):73-76.
- [7] Nangung J, Kwak JJ, Choe H, et al. Familial occurrence of atrioventricular nodal reentrant tachycardia in a mother and her son[J]. Korean Circ J, 2012, 42(10):718-721.
- [8] Barake W, Caldwell J, Baranchuk A. Atrioventricular nodal re-entry tachycardia in identical twins: a case report and literature review[J]. Indian Pacing Electrophysiol J, 2013, 13(1):45-51.
- [9] Stec S, Deutsch K, Ziencuk-Krajka A. The world's largest family with familial atrio-ventricular nodal reentry tachycardia[J]. Kardiologia, 2015, 73(12):1339.
- [10] Subramanian M, Hari Krishnan MS, Prabhu MA, et al. Familial atrioventricular nodal re-entrant tachycardia: a case series and a systematic review[J]. Indian Pacing Electrophysiol J, 2017, 17(6):176-179.
- [11] Andreasen L, Ahlberg G, Tang C, et al. Next-generation sequencing of AV nodal reentrant tachycardia patients identifies broad spectrum of variants in ion channel genes[J]. Eur J Hum Genet, 2018, 26(5):660-668.
- [12] Vanninen SUM, Nikus K, Aalto-Setälä K. Electrocardiogram changes and atrial arrhythmias in individuals carrying sodium channel SCN5A D1275N mutation[J]. Ann Med, 2017, 49(6):496-503.
- [13] Kinoshita K, Takahashi H, Hata Y, et al. SCN5A (K817E), a novel Brugada syndrome-associated mutation that alters the activation gating of Nav1.5 channel[J]. Heart Rhythm, 2016, 13(5):1113-1120.
- [14] Hasdemir C, Payzin S, Kocabas U, et al. High prevalence of concealed Brugada syndrome in patients with atrioventricular nodal reentrant tachycardia[J]. Heart Rhythm, 2015, 12(7):1584-1594.
- [15] Micaglio E, Monasky MM, Ciconte G, et al. Novel SCN5A frameshift mutation in Brugada syndrome associated with complex arrhythmic phenotype[J]. Front Genet, 2019, 10:547.
- [16] McNair WP, Sinagra G, Taylor MR, et al. SCN5A mutations associate with arrhythmic dilated cardiomyopathy and commonly localize to the voltage-sensing mechanism[J]. J Am Coll Cardiol, 2011, 57(21):2160-2168.
- [17] Macri V, Brody JA, Arking DE, 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):e001663.
- [18] Dybkova N, Ahmad S, Pabel S, et al. Differential regulation of sodium channels as a novel proarrhythmic mechanism in the human failing heart[J]. Cardiovasc Res, 2018, 114(13):1728-1737.
- [19] Bengel P, Ahmad S, Tirilomis P, et al. Contribution of the neuronal sodium channel Na<sub>v</sub>1.8 to sodium- and calcium-dependent cellular proarrhythmia[J]. J Mol Cell Cardiol, 2020, 144:35-46.
- [20] Jabbari J, Olesen MS, 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.
- [21] Canpolat U, Sunman H, Aytemir K, et al. Paroxysmal supraventricular arrhythmias during hypokalemic episodes in a patient with hypokalemic periodic paralysis[J]. Anadolu Kardiyol Derg, 2012, 12(6):528-529.
- [22] Wolanski M, Khosrowshahian F, Jerant L, et al. Expression of CAP2 during early Xenopus embryogenesis[J]. Int J Dev Biol, 2009, 53(7):1063-1067.
- [23] Stöckigt F, Peche VS, Linhart M, et al. Deficiency of cyclase-associated protein 2 promotes arrhythmias associated with connexin43 maldistribution and fibrosis[J]. Arch Med Sci, 2016, 12(1):188-198.
- [24] Aspit L, Levitas A, Etzion S, et al. CAP2 mutation leads to impaired actin dynamics and associates with supraventricular tachycardia and dilated cardiomyopathy[J]. J Med Genet, 2019, 56(4):228-235.
- [25] He C, Chen F, Li B, et al. Neurophysiology of HCN channels: from cellular functions to multiple regulations[J]. Prog Neurobiol, 2014, 112:1-23.
- [26] Nolan MF, Malleret G, Lee KH, et al. The hyperpolarization-activated HCN1 channel is important for motor learning and neuronal integration by cerebellar Purkinje cells[J]. Cell, 2003, 115(5):551-564.
- [27] Kuwahara Y, Kuwahara K, Takano M, et al. Increased expression of HCN channels in the ventricular myocardium contributes to enhanced arrhythmicity in mouse failing hearts[J]. J Am Heart Assoc, 2013, 2(3):e000150.
- [28] Fenske S, Mader R, Scharr A, et al. HCN3 contributes to the ventricular action potential waveform in the murine heart[J]. Circ Res, 2011, 109(9):1015-1023.
- [29] Hofmann F, Fabritz L, Stieber J, et al. Ventricular HCN channels decrease the repolarization reserve in the hypertrophic heart[J]. Cardiovasc Res, 2012, 95(3):317-326.
- [30] Baruscotti M, Bucchi A, Viscomi C, et al. Deep bradycardia and heart block caused by inducible cardiac-specific knockout of the pacemaker channel gene Hcn4[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2011, 108(4):1705-1710.
- [31] Herrmann S, Fabritz L, Layh B, et al. Insights into sick sinus syndrome from an inducible mouse model[J]. Cardiovasc Res, 2011, 90(1):38-48.
- [32] Luo R, Zheng C, Yang H, et al. Identification of potential candidate genes and pathways in atrioventricular nodal reentry tachycardia by whole-exome sequencing[J]. Clin Transl Med, 2020, 10(1):238-257.
- [33] Delpón E, Cordeiro JM, Núñez L, et al. Functional effects of KCNE3 mutation and its role in the development of Brugada syndrome[J]. Circ Arrhythm Electrophysiol, 2008, 1(3):209-218.
- [34] Hu Z, Crump SM, Anand M, et al. Kcne3 deletion initiates extracardiac arrhythmogenesis in mice[J]. FASEB J, 2014, 28(2):935-945.
- [35] Dai Q, Wang D, Zheng H. The Polymorphic analysis of the human potassium channel KCNE gene family in Meniere's disease—A preliminary study[J]. J Int Adv Otol, 2019, 15(1):130-134.
- [36] Julio-Kalajzić F, Villanueva S, Burgos J, et al. K<sub>2P</sub> TASK-2 and KCNQ1-KCNE3 K<sup>+</sup> channels are major players contributing to intestinal anion and fluid secretion[J]. J Physiol, 2018, 596(3):393-407.
- [37] Wescott AP, Jafri MS, Lederer WJ, et al. Ryanodine receptor sensitivity governs the stability and synchrony of local calcium release during cardiac excitation-contraction coupling[J]. J Mol Cell Cardiol, 2016, 92:82-92.
- [38] Li N, Chiang DY, Wang S, et al. Ryanodine receptor-mediated calcium leak drives progressive development of an atrial fibrillation substrate in a transgenic mouse model[J]. Circulation, 2014, 129(12):1276-1285.
- [39] Sidhu JS, Rajawat YS, Rami TG, et al. Transgenic mouse model of ventricular preexcitation and atrioventricular reentrant tachycardia induced by an AMP-activated protein kinase loss-of-function mutation responsible for Wolff-Parkinson-White syndrome[J]. Circulation, 2005, 111(1):21-29.
- [40] Kucera JP, Rohr S, Rudy Y. Localization of sodium channels in intercalated disks modulates cardiac conduction[J]. Circ Res, 2002, 91(12):1176-1182.

收稿日期:2020-06-05