中国临床医学
Chinese Journal of Clinical Medicine
ISSN 1008-6358
CN 31-1794/R

SCN5A基因突变致扩张型心肌病伴房室传导阻滞的家系调查

徐磊，申程，孙爱军，葛均波

引用本文:
徐磊, 申程, 孙爱军, 等. SCN5A基因突变致扩张型心肌病伴房室传导阻滞的家系调查[J]. 中国临床医学, 2021, 28(6): 952–956.

在线阅读 View online: https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2021.20211254

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

基于深度学习的1.5T心脏磁共振Cine序列在肥厚型心肌病和扩张型心肌病患者左心室功能评估中的应用

Application of 1.5T cardiac Cine MR image based on deep learning in left ventricular function evaluation of patients with hypertrophic cardiomyopathy and dilated cardiomyopathy

中国临床医学. 2021, 28(4): 675–681 https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2021.20210203

结直肠腺癌BRAF基因突变的检测及其临床意义

Detection of BRAF gene mutation and its clinical significance in colorectal cancer

中国临床医学. 2018, 25(5): 738–742 https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2018.20180375

LHCGR基因突变所致家族性男性性早熟家系分析

Analysis of a family affected with familial male-limited precocious puberty due to a mutation in LHCGR gene

中国临床医学. 2020, 27(1): 102–105 https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2020.20190727

费城染色体阳性急性淋巴细胞白血病ABL激酶区突变的特征分析及其临床意义

The characteristics and clinical significances of ABL kinase domain mutations in Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia

中国临床医学. 2019, 26(5): 703–709 https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2019.20191317

ABCB1和CYP2C19基因多态性与动脉粥样硬化性脑梗死患者氯吡格雷疗效的相关性

Correlation between ABCB1 and CYP2C19 genotype and efficacy of clopidogrel in patients with atherosclerotic cerebral infarction

中国临床医学. 2019, 26(6): 827–833 https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2019.20190421

DOI:10.12025/j.issn.1008-6358.2021.20211254

·论 著·

SCN5A 基因突变致扩张型心肌病伴房室传导阻滞的家系调查

徐 磊[1]，申 程[2]，孙爱军[1*]，葛均波[1]

1. 复旦大学附属中山医院心内科，上海市心血管病研究所，上海 200032
2. 济宁医科大学附属医院心内科，济宁 272000

引用本文 徐 磊，申 程，孙爱军，等. SCN5A 基因突变致扩张型心肌病伴房室传导阻滞的家系调查[J]. 中国临床医学，2021，28(6)：952-956. XU L，SHEN C，SUN A J，et al. Pedigree investigation of dilated cardiomyopathy and atrioventricular block caused by SCN5A gene mutation[J]. Chinese Journal of Clinical Medicine，2021，28(6)：952-956.

［**摘要**］ **目的**：通过对已发现的心脏钠通道基因 SCN5A A1180V 突变相关的扩张型心肌病（dilated cardiomyopathy，DCM）伴房室传导阻滞（atrioventricular block，AVB）家系进行随访，分析 SCN5A 基因 A1180V 突变致 DCM 的临床特征及病情演变特点，为制订该类突变携带者临床防治策略提供依据。**方法**：根据 2007 年初次发现该家系和 2012 年随访资料，于 2021 年对家系中健在的 6 名 A1180V 突变携带者及 7 名非突变携带者再次询问病史，予以 12 导联心电图、超声心动图检查。分析该家系中 10 名突变携带者（含 3 名已故突变携带者及 1 名此次未参加随访者），7 名非突变携带者及 1 名已故的基因型不详成员的临床资料。**结果**：该家系中 SCN5A A1180V 突变携带者发病首发症状常为Ⅰ度 AVB，平均诊断年龄为（36±4.42）岁，多数逐渐进展为Ⅲ度 AVB 伴心脏扩大。2012 年后有 1 名年长携带者猝死，4 名携带者已由Ⅰ度 AVB 进展为Ⅲ度 AVB。先证者的 3 名子女均为携带者，2021 年已出现Ⅲ度 AVB，并植入起搏器。虽然这 3 名携带者已达其父亲发生 DCM 的年龄，但此次随访心脏功能均未见明显异常，提示突变携带者出现 DCM 表型延缓。先证者胞弟家的 3 名女儿携带突变，在 2012 年随访时心电图和超声心动图均无异常，此次 2 名出现Ⅰ度 AVB；另一名出现Ⅲ度 AVB，考虑其病情加重与重体力劳动有关。**结论**：SCN5A 基因 A1180V 突变、遗传背景和环境因素对 DCM 表型共同发挥作用；控制心率和减少体力劳动能延缓该家系 A1180V 突变携带者疾病表型的出现及进展。

［**关键词**］ SCN5A；A1180V 突变；扩张型心肌病；房室传导阻滞；家系；防治

［**中图分类号**］ R 541.7+6 ［**文献标志码**］ A

Pedigree investigation of dilated cardiomyopathy and atrioventricular block caused by SCN5A gene mutation

XU Lei[1], SHEN Cheng[2], SUN Ai-jun[1*], GE Jun-bo[1]

1. Department of Cardiology, Shanghai Institute of Cardiovascular Diseases, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China
2. Department of Cardiology, Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining 272000, Shandong, China

［**Abstract**］ **Objective**: To explore the clinical characteristics, prevention, and treatment strategy for SCN5A A1180V mutation carriers by following up a family displaying dilated cardiomyopathy (DCM) and atrioventricular block (AVB). **Methods**: According to the first discovery of the family in 2007 and the follow-up data in 2012, the medical history of 6 A1180V mutation carriers and 7 non mutation carriers in the family were followed up by medical history inquiring in 2021, and 12-lead electrocardiogram and echocardiography were performed. Clinical data of 10 mutation carriers (including 3 dead mutation carriers and 1 person who did not participate in the follow-up), 7 non mutation carriers and 1 dead member with unknown genotype were analyzed. **Results**: In this family, the first symptom of SCN5A A1180V mutation carrier was usually degree Ⅰ AVB (mean age at diagnosis was [36±4.42] years), and most gradually progressed to degree Ⅲ AVB and DCM. After 2012, one old carrier had suffered sudden cardiac death, and four carriers had progressed to degree Ⅲ AVB from degree Ⅰ AVB. Three children of the proband had implanted pacemaker because of degree Ⅲ AVB, but they had no cardiac

［**收稿日期**］ 2021-06-04 ［**接受日期**］ 2021-08-31

［**基金项目**］ 国家自然科学基金（82070242），国家杰出青年基金（81725002），上海市教育委员会科研创新计划. Supported by National Natural Science Foundation of China (82070242), National Science Fund for Distinguished Young Scholars (81725002), and the Innovation Program of Shanghai Municipal Education Commission.

［**作者简介**］ 徐 磊，博士，副主任医师. E-mail：xu.lei2@zs-hospital.sh.cn

* 通信作者（Corresponding author）. Tel：021-64041990，E-mail：sun.aijun@zs-hospital.sh.cn

dysfunction even though they were at the age when their father had DCM, indicating the phenotype of DCM in mutation carriers was delayed. The three daughters of the proband's younger brother manifested normal ECG and echocardiography in 2012. However, two had degree Ⅰ AVB and one had degree Ⅲ AVB in 2021, the exacerbation might be related to heavy physical labour. **Conclusions**: A1180V mutation of SCN5A, genetic background, and environmental factors play a mutual role in the phenotype of DCM, and the prevention and treatment strategy of controlling heart rate and reducing physical labor could delay the appearance and progression of the disease phenotype for A1180V mutation carriers in this family.

[**Key Words**] SCN5A; A1180V mutation; dilated cardiomyopathy; atrioventricular block; family; prevention

扩张型心肌病(dilated cardiomyopathy,DCM)主要表现为心腔扩大及收缩功能下降引起的心脏收缩功能减退,是心力衰竭及心脏移植的常见病因[1],患病率超过0.04%[2],1年内死亡率高达30%、5年生存率仅50%[1]。随着分子遗传学的发展,已发现超过100个基因与DCM有关[3]。在DCM患者中,家族性DCM占25%~30%,建议家族性DCM的所有家系成员行基因检测[4]。目前发现与家族性DCM有关的基因超过60个,高频致病基因主要包括肌联蛋白Titin(TTN)、核纤层蛋白A/C(LMNA)、β肌球蛋白重链7(MYH7)、肌质RNA结合基序蛋白20(RBM20)、心脏钠离子通道α亚基(SCN5A)等[5]。

SCN5A基因编码心脏钠离子通道,而心脏钠离子通道是心肌细胞动作电位的重要组成部分,因此最早关于SCN5A突变的报道常与心律失常有关[6]。以往认为SCN5A通过致心律失常间接引发心脏扩大。2008年本课题组[7]在一DCM伴房室传导阻滞(atrioventricular block, AVB)的家系中发现了SCN5A的一个新突变A1180V,并观察到A1180V突变可直接影响心肌细胞内钙稳态而损伤心肌,导致心脏扩大。这一发现为SCN5A直接引起DCM提供了证据。同时,本课题组[7-8]还发现A1180V突变携带者表现出心率依赖性的心电图参数异常,这与A1180V突变型钠通道的电生理异常相一致,提示心率增加可能会促进突变携带者疾病表型出现。

2012年随访该家系时发现,尽管第3代成员中仅有1例突变携带者出现Ⅲ度AVB,仍建议所有突变携带者尽量避免劳累或从事重体力劳动,避免心率过快[9]。本次随访距最初发现该家系已14年,本次随访旨在进一步探讨SCN5A基因A1180V突变导致DCM的致病规律并找寻防治策略。现将随访情况报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 参考2007年和2012年该DCM伴AVB家系成员的临床资料及测序结果[7,9],经复旦大学附属中山医院伦理委员会审核批准(B2021-382R),取得所有健在对象的同意并签署知情同意书后,于2021年对该家系中健在的6名A1180V突变携带者和7名非突变携带者再次随访,予以询问病史、体格检查、12导联心电图及超声心动图检查。同时回顾性分析该家系中10名突变携带者(包括3名已故突变携带者),7名非突变携带者及1名已故基因型不详成员的临床资料,了解A1180V突变所致DCM的病情进展特点。随访该家系共3代,主要为先证者及其一、二级亲属:其父亲及子女3人,同父母的2个胞弟和1个胞妹及各自的子女。

1.2 诊断标准 DCM的诊断参考2018年《中国扩张型心肌病诊断和治疗指南》[5],以超声心动图为诊断依据。(1)心脏扩大:早期左心室扩大,后期各心腔均扩大,常合并二尖瓣和三尖瓣反流、肺动脉高压;(2)左室壁运动减弱:绝大多数左室壁运动弥漫性减弱、室壁相对变薄,可合并右室壁运动减弱;(3)左室收缩功能下降:左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)<45%、左室短轴缩短率(left ventricular fractional shortening, LVFS)<25%,合并右室收缩功能下降时,三尖瓣收缩期位移(tircuspid annular plane systolic excursion,TAPSE)<1.7 cm、右室面积变化分数(fractional area change,FAC)<35%;(4)其他:附壁血栓多发生在左室心尖部。

AVB的诊断参考第9版《内科学》的诊断标准,以心电图为诊断依据。Ⅰ度AVB:每个P波后均有QRS波,PR间期>0.20 s。Ⅱ度Ⅰ型AVB:(1)PR间期进行性延长,直至一个P波下传受阻;(2)相邻RR间期进行性缩短,直至心室波脱漏;(3)包含受阻P波在内的RR间期小于正常窦性PP间期的2倍。Ⅲ度AVB:(1)心房心室活动各自独立;(2)心房率快于心室率;(3)心室起搏点多位于阻滞部位稍下方。

2 结 果

2.1 先证者及已死亡家庭成员临床资料 先证者(Ⅱ-1,A1180V 携带者):37 岁因心悸不适首诊为Ⅰ度 AVB,超声心动图结果无异常;41 岁超声心动图提示心脏扩大,伴发Ⅲ度 AVB 和房颤;47 岁时安装起搏器,但心功能仍继续恶化,55 岁因严重心力衰竭死亡。先证者父亲(Ⅰ-2,基因型不详):约 35 岁时出现心悸、气短等不适,体力活动受限,47 岁心电图提示Ⅲ度 AVB,51 岁时因"心脏病"(具体不详)死亡。先证者弟弟(Ⅱ-3,A1180V 携带者):37 岁首诊为Ⅰ度 AVB,40 岁进展为Ⅲ度 AVB,约 5 年后发展为 DCM 伴发Ⅲ度 AVB,53 岁时因心衰死亡。家系图见图 1。

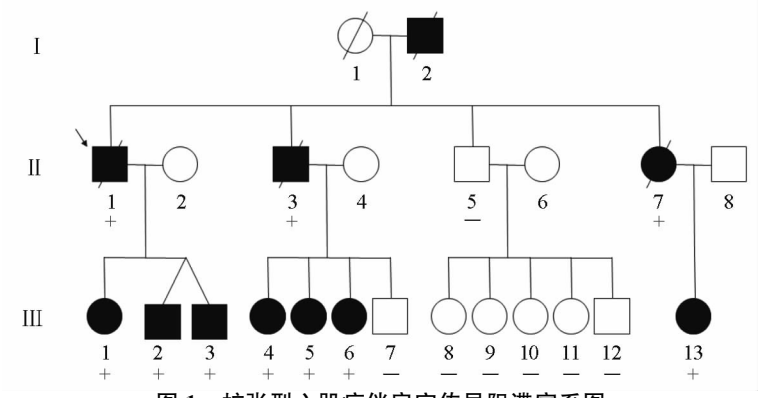

图 1 扩张型心肌病伴房室传导阻滞家系图

"↓"为先证者;"+"为 A1180V 突变携带者;"−"为无突变者;"/"为已死亡。方框为男性;圆圈为女性。

2.2 家系其他 A1180V 突变携带者随访资料 A1180V 突变携带者Ⅱ-7、Ⅲ-1、Ⅲ-2、Ⅲ-3、Ⅲ-4、Ⅲ-5、Ⅲ-6、Ⅲ-13 在随访 14 年期间,疾病表型逐渐出现并加重。

先证者妹妹(Ⅱ-7)37 岁初诊为Ⅰ度 AVB,41 岁进展为Ⅲ度 AVB,常伴一过性黑朦;2007 年(53 岁)发现心脏扩大;2012 年(58 岁)发现病症进一步加重。自诉常感胸闷乏力、体力活动明显受限。体格检查发现心脏扩大,心电图示Ⅲ度 AVB,超声心动图示全心扩大、二尖瓣和三尖瓣中重度反流、中度肺动脉高压、LVEF 仅为 36%。2012 年随访时建议其尽快植入起搏器,但由于其顾虑费用一直拖延治疗,于当年猝死。

先证者女儿(Ⅲ-1)31 岁时表现为Ⅰ度 AVB;35 岁时未发现心脏扩大;2012 年(42 岁)随访自诉偶感不适,体力活动轻度受限,心电图示Ⅲ度 AVB,超声心动图提示左心扩大、多瓣膜轻度反流;2019 年(49 岁)因房扑伴Ⅲ度 AVB 植入单腔起搏器;2021 年(51 岁)随访时,心电图示起搏心律呈 VVI 模式,心率 60 次/min,超声心动图提示心房稍大、室壁收缩活动正常、LVEF 为 66%。

先证者双胞胎儿子(Ⅲ-2、Ⅲ-3)2007 年经病史询问和体检均未发现明显异常;2012 年(33 岁)均自诉偶感心悸不适,重体力劳动受限,心电图示Ⅰ度 AVB,超声心动图示三尖瓣微量反流。Ⅲ-2 于 2020 年(41 岁)诊断为Ⅲ度 AVB,行双腔起搏器植入术;2021 年(42 岁)随访时心电图为窦性心律、VAT 模式起搏,心率 70 次/min,超声心动图示左室临界大小、室间隔增厚(14 mm)、室壁收缩活动未见异常、LVEF 为 65%。Ⅲ-3 于 2018 年(39 岁)诊断为Ⅲ度 AVB,行双腔起搏器植入术;此次随访时,心电图示窦性心律、VAT 模式起搏、心率 7 3 次/min,超声心动图提示左房临界大小、室间隔增厚(13 mm)、室壁收缩活动未见异常、LVEF 为 62%。

先证者弟弟(Ⅱ-3)的三位女儿(Ⅲ-4、Ⅲ-5、Ⅲ-6)均为突变携带者,在 2012 年随访时均无不适症状,心电图及超声心动图检查无异常。Ⅲ-5 于 2015 年(38 岁) 发现Ⅰ度 AVB,未予重视,近年体力劳动多。此次随访主诉乏力症状明显,心电图示已发展为Ⅲ度 AVB,起搏器尚未植入,建议患者尽快行起搏器植入术;超声心动图提示双房增大,轻度二尖瓣、三尖瓣反流,室壁收缩活动未见异常。此次随访时,Ⅲ-4(47 岁)和Ⅲ-6(39 岁)虽无不适主诉,但心电图均出现Ⅰ度 AVB,PR 间期长达 300 ms,建议其密切随访心电图;超声心动图仅见轻度二尖瓣、三尖瓣反流,心脏大小及功能均正常。

先证者妹妹(Ⅱ-7)的女儿(Ⅲ-13)25 岁时心电图提示 PR 间期处于临界值;2012 年(30 岁)随访进展为Ⅱ度Ⅰ型 AVB,超声心动图无异常表现。但该成员未能参加此次随访。

2.3 携带者总体表现 分析该家系所有 A1180V 突变携带者(包括已死亡的Ⅱ-1、Ⅱ-3 和Ⅱ-7)的临

床特点(表 1)发现,A1180V 突变携带者常因心悸乏力、运动耐受力下降就诊,接诊时心电图表现为Ⅰ度 AVB,平均诊断年龄为(36±4.42)岁,此后病情多逐渐加重,进展为心脏扩大伴Ⅲ度 AVB。但是,2012 年至 2021 年,携带者出现Ⅲ度 AVB 和 DCM 的趋势在延缓。

表 1　该家系中 A1180V 突变携带者的此次随访资料

成员	性别	年龄/岁	年龄(Ⅰ度 AVB)/岁	年龄(Ⅲ度 AVB/DCM)/岁	LAD/mm	LVEDD/mm	LVEF/%
Ⅱ-1	男性	54	37	41	60	68	—
Ⅱ-3	男性	53	37	40	58	68	—
Ⅱ-7	女性	58	37	41	62	66	36
Ⅲ-1	女性	51	31	42	41	44	66
Ⅲ-2	男性	42	33	41	37	55	65
Ⅲ-3	男性	42	33	39	40	51	62
Ⅲ-4	女性	47	45	未进展	34	43	64
Ⅲ-5	女性	44	38	44	43	47	66
Ⅲ-6	女性	39	39	未进展	35	42	63
Ⅲ-13	女性	30	30	—	32	44	71

Ⅱ-1、Ⅱ-3、Ⅱ-7 已死亡;Ⅲ-13 未参加此次随访,为 2012 年随访数据,其发生Ⅰ度 AVB 时间不明,30 岁时已经确诊Ⅱ度Ⅰ型 AVB。LAD:左房内径;LVEDD:左室舒张末内径;LVEF:左室射血分数。"—"未发生或资料未获得。

2.4　A1180V 突变非携带者情况　A1180V 突变非携带者Ⅱ-5、Ⅲ-7、Ⅲ-8、Ⅲ-9、Ⅲ-10、Ⅲ-11、Ⅲ-12 经询问病史、体格检差、心电图及超声心动图等均未发现明显异常。

3　讨　论

3.1　A1180V 突变携带者病情进展差异原因　虽然随着年龄增长,A1180V 突变携带者的症状逐渐出现并加重,多在约 36 岁诊断为Ⅰ度 AVB,随后逐渐进展为Ⅲ度 AVB 伴心脏扩大,但是体力劳动程度影响其进展。Ⅲ-1 作为第 3 代的最长者,平素性格温和,不喜劳作,此次随访时已 51 岁,虽然发现Ⅲ度 AVB 的年龄与长辈相似,但是此次随访时其心脏收缩功能仍未见明显减弱且左室不大。而其父亲在 41 岁时即有心脏扩大和心衰表现,说明出现 DCM 前及时植入起搏器改善Ⅲ度 AVB、避免重体力劳动和注意控制心率使该携带者出现 DCM 的年龄较长辈至少延后 10 年。Ⅲ-4、Ⅲ-5、Ⅲ-6 三姐妹中Ⅲ-5 的病情发展最快。询问病史发现,Ⅲ-5 平时参与重体力劳动多。另外,虽然Ⅲ-13 此次未能参加随访,但 2012 年随访时发现该成员常参与体育比赛项目,其心电图出现异常的年龄要明显早于其他携带者。因此,对于 A1180V 突变携带者,后天通过控制心率、避免情绪激动和避免重体力劳动能有效延缓疾病的发生和进展。此次随访过程中,反复对突变携带者强调控制心率和避免重体力劳动的重要性。

先证者的 3 位子女(Ⅲ-1、Ⅲ-2、Ⅲ-3)均已出现Ⅲ度 AVB 并及时植入起搏器,虽然 3 人均已超过其父发生 DCM 的年龄,但此次随访未发现心脏功能异常,日常生活中未出现相关不适,而其父在植入起搏器后心脏功能仍持续恶化并死亡。这种表现的原因可能为:(1)先证者植入起搏器时已出现 DCM 表型,贻误了治疗时机,而其 3 位子女植入起搏器时心脏功能均正常;(2)3 位子女已遵医嘱,不再从事重体力劳动,避免劳累。因此,对突变携带者定期随访、发现问题及早干预、避免重体力劳动是延缓出现 DCM 表型的重要策略。控制心率和避免重体力劳动对于 DCM 患者均适用,而对于该家系携带者,这一措施应在其没有出现心脏扩大、甚至没有出现 AVB 前就进行预防,即 A1180V 突变的年轻携带者应尽早控制心率。该策略符合 A1180V 突变的电生理特性[7]。

3.2　SCN5A 突变致心脏功能障碍机制　目前已发现多个 SCN5A 突变和 DCM 有关,如 R225W、R225P、R814W 和 R219H 等[10-12]。虽然 SCN5A 突变对 DCM 的致病性已明确,但具体机制目前仍未明确。除了 A1180V 突变导致钙稳态失衡引起 DCM 外[7],本课题组在散发性 DCM 患者中发现,SCN5A 的另外 3 个错义突变(R225Q、A226V 和 I1448N)编码的蛋白均位于心脏钠通道电压感受器结构域Ⅰ的 S4 部位(DⅠ-S4)。通过膜片钳技术研究发现,突变的钠通道中峰值钠电流密度减小,进而导致心肌细胞受损[13]。另有研究[14]发现,SCN5A 突变可产生阳离子泄露的门孔电流,这种泄露电流与心律失常及心脏扩大有关。上述研究提示,SCN5A 突变引起的心脏钠通道功能减弱或增强均可能引起 DCM。功能减弱的突变钠通道可能通过干扰细胞骨架蛋白结合导致心肌收缩活动减弱,同时通过引起心肌细胞电机械耦联异常导致心脏

扩大;功能增强的突变钠通道主要影响浦肯野系统,使浦肯野细胞复极化不完全,使心室动作电位过早出现,进而导致 DCM[15-16]。不同 SCN5A 突变致 DCM 的具体机制还需要通过构建相应的转基因动物模型来进一步分析。

此外,先证者的 3 位子女(Ⅲ-1、Ⅲ-2、Ⅲ-3)和先证者胞弟的 3 位女儿(Ⅲ-4、Ⅲ-5、Ⅲ-6)同为 A1180V 突变携带者,但先证者 3 位子女 AVB 表型出现较早,提示母亲的遗传因素可能对疾病发展发挥作用,也可能存在寡基因(主效基因和微效基因)的互相作用。2019 年,*Science* 杂志报道的一个寡基因遗传导致左室致密化不全心肌病家系中,先证者父亲携带 MYH7 和 MKL2 两个突变且有表型,母亲携带 NKX2-5 突变,父母均无症状,但先证者和其 2 个同胞均出现心脏发育异常[17]。DCM 是否存在类似的寡基因遗传致病机制目前尚鲜见报道。本课题组随访的 A1180V 突变家系中,第 3 代是否受到母亲基因的影响而使来自父亲 A1180V 突变的表型加重或减弱尚不明确,还需要采取更详尽的全基因组或全外显子测序方法进一步分析。

综上所述,本研究通过对该家系长达 14 年的随访,进一步证实了 A1180V 突变的致 DCM 作用。随访结果提示,定期行心电图和超声心动图检查有助于发现 A1180V 突变携带者的早期病变;避免重体力劳动及情绪激动,Ⅲ度 AVB 患者在尚未发生心衰前尽早干预并植入起搏器,有助于延缓甚至预防疾病进展。本课题组会对该家系成员继续进行随访,追踪年轻携带者是否会出现 DCM 表型,以深入探讨 A1180V 突变与 DCM 表型的关系。

利益冲突:所有作者声明不存在利益冲突。

参考文献

[1] WEINTRAUB R G, SEMSARIAN C, MACDONALD P. Dilated cardiomyopathy[J]. Lancet, 2017, 390(10092): 400-414.

[2] ROSENBAUM A N, AGRE K E, PEREIRA N L. Genetics of dilated cardiomyopathy: practical implications for heart failure management[J]. Nat Rev Cardiol, 2020, 17(5): 286-297.

[3] PETERS S, JOHNSON R, BIRCH S, et al. Familial dilated cardiomyopathy[J]. Heart Lung Circ, 2020, 29(4): 566-574.

[4] MERLO M, CANNATÀ A, GOBBO M, et al. Evolving concepts in dilated cardiomyopathy[J]. Eur J Heart Fail, 2018, 20(2):228-239.

[5] 中华医学会心血管病学分会,中国心肌炎心肌病协作组. 中国扩张型心肌病诊断和治疗指南[J]. 临床心血管病杂志, 2018, 34(5): 421-434. Chinese Society of Cardiology, Chinese Group of Myocarditis Cardiomyopathy. Chinese guidelines for the diagnosis and treatment of dilated cardiomyopathy[J]. Journal of Clinical Cardiology, 2018, 34(5):421-434.

[6] 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.

[7] GE J B, SUN A J, PAAJANEN V, et al. Molecular and clinical characterization of a novel SCN5A mutation associated with atrioventricular block and dilated cardiomyopathy[J]. Circ Arrhythm Electrophysiol, 2008, 1(2):83-92.

[8] SHEN C, XU L, YANG Z Y, et al. A1180V of cardiac sodium channel gene (SCN5A): is it a risk factor for dilated cardiomyopathy or just a common variant in Han Chinese? [J] Dis Markers, 2013, 35(5):531-535.

[9] 申 程,徐 磊,杨志寅,等. SCN5A 基因 A1180V 突变致扩张型心肌病(DCM)伴房室传导阻滞(AVB)的家系随访分析[J]. 复旦学报(医学版), 2014, 41(2): 174-178. SHEN C, XU L, YANG Z Y, et al. A follow-up analysis of a family displaying dilated cardiomyopathy and atrioventricular block caused by A1180V mutation of SCN5A gene[J]. Fudan University Journal of Medical Sciences, 2014, 41(2): 174-178.

[10] LI W, YIN L, SHEN C, et al. SCN5A variants: association with cardiac disorders[J]. Front Physiol, 2018, 9:1372.

[11] MCNAIR W P, SINAGRA G, TAYLOR M R G, 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.

[12] MANN S A, CASTRO M L, OHANIAN M, et al. R222Q SCN5A mutation is associated with reversible ventricular ectopy and dilated cardiomyopathy[J]. J Am Coll Cardiol, 2012, 60(16):1566-1573.

[13] SHEN C, XU L, HAN S S, et al. Novel idiopathic DCM-related SCN5A variants localised in DⅠ-S4 predispose electrical disorders by reducing peak sodium current density [J]. J Med Genet, 2017, 54(11):762-770.

[14] MOREAU A, GOSSELIN-BADAROUDINE P, BOUTJDIR M, et al. Mutations in the voltage sensors of domains Ⅰ and Ⅱ of Nav1.5 that are associated with arrhythmias and dilated cardiomyopathy generate gating pore currents[J]. Front Pharmacol, 2015, 6:301.

[15] TOWBIN J A, LORTS A. Arrhythmias and dilated cardiomyopathy common pathogenetic pathways? [J] J Am Coll Cardiol, 2011, 57(21):2169-2171.

[16] LAURENT G, SAAL S, AMAROUCH M Y, et al. Multifocal ectopic Purkinje-related premature contractions: a new SCN5A-related cardiac channelopathy[J]. J Am Coll Cardiol, 2012, 60(2):144-156.

[17] GIFFORD C A, RANADE S S, SAMARAKOON R, et al. Oligogenic inheritance of a human heart disease involving a genetic modifier[J]. Science, 2019, 364(6443):865-870.

[本文编辑] 姬静芳