

心房颤动的基因学研究进展

申宇娟, 冯炎青, 边云飞

(山西医科大学第二医院心内科, 山西省太原市 030001)

[关键词] 心房颤动; 基因学研究; 药物基因组学

[摘要] 心房颤动基因学研究包括以下几个于临床有意义的话题:①单/多基因心房颤动的分子遗传变异;②心房颤动的合理分类;③心房颤动家族聚集的遗传学原因;④基因型差异对心房颤动预后的影响及其风险预测;⑤心房颤动的治疗基因组学。该文将对以上问题逐一作出论述。

[中图分类号] R5 [文献标识码] A

An update on genetic research of atrial fibrillation

SHEN Yu-Juan, FENG Yan-Qing, BIAN Yun-Fei
(Department of Cardiology, the Second Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi 030001, China)

[KEY WORDS] Atrial fibrillation; Genetic research; Pharmacogenetics

[ABSTRACT] Genetic researches of atrial fibrillation (AF) include the following topics which are important in clinical practice: ①the molecular genetic variations of mono/polygenic AF; ②the reasonable classification of AF based on genetics; ③the underlying genetic reasons of its familial segregation; ④the impact of genotype difference on prognosis of patients with AF and AF risk prediction; ⑤the genetic studies on AF treatment. This review is an update on the above-mentioned issues.

心房颤动 (atrial fibrillation, AF) 是一种常见的
的心律失常。大多数心房颤动患者存在潜在的心血
管疾病,如高血压、心力衰竭、糖尿病、瓣膜疾病、心
肌缺血、心室功能障碍等^[1]。2%~45%的心房颤动
患者无明显的病理基础、危险因素,这类患者归为
特发性心房颤动,又名孤立性心房颤动^[2]。至少
15%的特发性心房颤动患者有阳性心房颤动家族
史,这类患者归为家族性心房颤动^[3]。家族性心房
颤动患者存在明显的基因学背景,本文对基因学在
心房颤动方面的研究作一综述。

1 心房颤动的基因学研究基础

1943 年, Wolff 首次报道了心房颤动的家族聚
集现象;1997 年,发现了与心房颤动相关的首个基
因位点 10q22-q24。之后,研究者又陆续发现了与
心房颤动发病机制相关,可作为预测心房颤动的 30
多个特定基因突变^[4]。心房颤动形成机制与基因

学相关联,主要有:①心肌电活动异常。常与编码
离子通道、缝隙连接蛋白 (connexin, Cx) 的基因变异
有关。心房颤动电活动有两个概念模型:有效不应
期 (effective refractory period, ERP) 缩短,心房折返
环形成;早期后除极 (early after depolarization, EAD)
活动加强,心脏动作电位时程 (action potential dura-
tion, APD) 延长。②心脏发育异常。肺静脉肌袖是
心脏异位起搏的一处主要部位,其发育异常可致心
房颤动。③心肌炎症、纤维化。Adelman 等^[5]指出
炎症、纤维化与心房颤动高度相关。

1.1 钾通道基因

心肌动作电位 (action potential, AP) 复极由 3 种
延迟整流外向钾电流成分介导:超速激活成分
(IKur)、快激活成分 (IKr)、慢激活成分 (IKs)。三
部分电流的平衡保证了心肌的最适 APD,而三者的
平衡需要编码钾通道基因的准确调控。KCNQ1、
KCNE1、KCNE2、KCNE3、KCNE5 (编码 IKs) 功能获
得性突变的心肌细胞会快速复极,致使 ERP 缩短、

下一次心电脉冲提前,增加了折返环形成的风险^[6]。KCNH2(编码 IKr)功能获得/丧失性突变使个体易患心房颤动的机制与 IKr 的改变有关。KCNA5 编码 IKur 的 α 亚基,IKur 功能获得/丧失在心房颤动群体中均有出现,对此提出的主要假说是心肌细胞 Ca^{2+} 稳态改变引起的后除极提前/延迟。

1.2 钠通道基因

电压门控钠通道在心脏 AP 的产生、传播中起着关键性作用。钠通道功能获得性突变将引起触发激动,其功能丧失性突变会使折返回路周围的心电脉冲波长缩短^[7]。SCN5A(编码 Nav1.5- α 亚基)功能获得性突变会使 AP 平台期的钠电流增强,增加晚期钠离子流,延长心脏复极;SCN5A 功能丧失性突变的心肌细胞将在稳态失活中期发生明显的超极化转变,延长心房肌 APD,增加个体患心房颤动的风险^[8]。SCN10A(编码电压门控钠通道 Nav1.8)表达于心脏传导系统,其产物的功能性研究显示 Nav1.8 参与心肌晚期钠电流且能调节 SCN5A 的表达。目前已知 Nav1.8 激活慢于 Nav1.5,钠电流传导分散,个体易患心房颤动;SCN1B、SCN2B 突变则导致钠电流减弱,缩短不应期、减慢传导^[9]。

1.3 其他基因变异体

心肌组织传导速度的整合很大程度依赖于缝隙连接蛋白。缝隙连接保证了心肌有序地除极、收缩。研究显示剔除心房特异性 Cx40(由 GJA5 编码)后的老鼠出现了房性快速性心律失常。GJA5 功能丧失性突变将损害心肌细胞间的生物电偶联,减慢传导速度,增加折返发生风险。心房钠尿肽(atrial natriuretic peptide, ANP)调节心房组织的钠稳态,由 NPPA 编码。NPPA 突变引起心房颤动的机制有:缩短 APD、ERP;作为 PITX2 信号通路的一部分影响心脏发育;参与心房纤维化,引发电重构、结构重建^[9]。PITX2 编码转录因子 PITX2c, PITX2c^{-/-}小鼠会表现出心脏四腔扩大、心房纤维化、胶原蛋白前体基因表达上调;PITX2c^{+/-}杂合小鼠无心脏扩大,但调控 Wnt 通路(一条关键的纤维化通路)的基因表达增加^[10]。NUP155 是核孔复合物的主要成分,小鼠 NUP155 的杂合子突变会引起自发性心房颤动。NUP155 与心房颤动之间的关联机制还不清楚,一种假设是 NUP155 缺陷导致核-胞浆物质信息交流障碍,改变了心房基因的表达,影响了心脏离子通道蛋白的成熟^[9]。

参与心脏发育的基因有 NKX2-5、GATA4-6、TBX1、TBX3、TBX5、TBX20、ZFHX3、SYNE2、PRRX1、

PRRX2。Wang 等^[11]指出 NKX2-5 功能丧失性突变会使肺静脉肌袖发展成窦房结样组织,为心房颤动发生提供物质基础。

与心脏纤维化有关的基因有 CAV1、C9orf3。研究显示 CAV1 过表达会降低 TGF- 1β 信号通路的活性;C9orf3,又名 APO,编码氨基肽酶 O,氨基肽酶 O 降解血管紧张素 III,有关肾素-血管紧张素系统的作用^[10]。Roberts 等^[12]研究了单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)与左心耳炎症/纤维化间的关系,发现 rs7164883(HCN4 的一个内含子)可以降低组织炎症反应,但与纤维化之间无关联。

1.4 基因间的相互作用

影响心房颤动发生、发展的基因间存在相互作用。Huang 等^[13]学者提出 PITX2c 与 ZFHX3 之间存在正向的交互调节,两者均能调控 NPPA、TBX5、NKX2.5 的表达。GATA 与 NKX2-5 之间存在相互作用^[14],NKX2-5 突变体会降低 ANP、SCN5A、Cx40、Cx43 的表达^[11]。CAV1 蛋白负向调节 KCNH2 蛋白的活性^[15]。

虽然心房颤动的基因学研究取得了许多进展,但是人们对心房颤动的许多基因结构还不清楚:①非欧人种心房颤动的基因基础研究较少;②已报道的心房颤动的基因易感位点仅能部分解释心房颤动的遗传性;③未解释的心房颤动遗传性(包括未发现的罕见、常见的基因变异体,基因间的相互作用,基因-环境的相互作用,变异体的拷贝数量)^[6]对心房颤动的影响还需要深入的研究。

2 心房颤动基因学与其分型

目前,心房颤动的临床治疗效果一般,这与患者的异质性有很大关系。运用心房颤动基因学研究对心房颤动进行重新细化分型,有望提高其治愈率、缓解率,实现心房颤动的精准诊断、精准治疗。Roberts 等^[15]根据心房颤动的基因学研究成果,将孤立性心房颤动分为以下 6 类:①钾通道功能获得,心房肌动作电位复极增强(犯罪基因包括 KCNQ1、KCNE2、KCNJ2、KCNE5);②钾钠通道功能丧失,心房肌动作电位复极延迟(犯罪基因包括 KCNA5、SCN5A);③缝隙连接损伤,传导速度出现异质性(犯罪基因包括 GJA1、GJA5);④细胞过度兴奋(犯罪基因为 SCN5A);⑤心房电生理的体液调节异常(犯罪基因为 NPPA);⑥迷走型心房颤动(犯罪基因不明)。另外,PREVENT 研究显示 rs6666258(定位

于染色体 1q21, KCNN3/PMVK 位点)、rs6817105 (定位于 4q25, PITX2 位点附近)、rs10821415 (定位于 9q22, C9orf3 位点)与自限终止的阵发性房颤相关,与阵发性房颤的其他类型无关^[16]。

3 心房颤动基因学与其治疗

3.1 基因学指导心房颤动治疗

因为患者的个体差异、饮食习惯,自 1950 年上市以来,华法林成为心房颤动临床抗凝治疗的一大挑战。2008 年 Gage 等^[17]根据临床、人口学因素(体表面积、年龄、目标 INR、胺碘酮使用、吸烟、种族、反复血栓形成)结合 CYP2C9 (编码华法林代谢的主要酶,细胞色素 P450 2C9)、VKORC1 (编码华法林作用的靶酶,维生素 K 环氧化物还原酶)、GGCX (rs11676382)、CYP4F2 (V433M)多态性开发了华法林抗凝治疗的剂量公式(见 www.warfarindosing.org)。相对于据临床、人口学因素的经验剂量调整方法,基因型分层调整法更精确。临床药物基因学执行联盟发布了华法林的使用指南(见 <http://www.pharmgkb.org/page/cpic>),以指导患者的个体化治疗。

延迟整流外向钾电流中的快激活成分(I_{Kr})阻断剂索他洛尔、多非利特通过延长心肌复极时长、增加不应期时限维持窦性心律,消除了心律不齐传播的兴奋间隔。理论上,I_{Kr}阻断剂更能有效维持带有钾通道基因变异体的心房颤动患者的窦性心律。钠通道阻断剂氟卡尼、索他洛尔通过减慢传导消除折返,但在钠通道功能丧失类突变的心房颤动患者中可能引起室性心律失常。以上论述尚未用人类药物基因学研究证实。Clauss 等^[18]报道了 1 例应用钠通道阻断剂匹西卡地成功治疗心房颤动的案例。

基因影响心房颤动的治疗效果。4q25 的 SNP rs10033464 是抗心律失常药物治疗心房颤动成功与否的一个预测因子^[19]。Balouch 等^[9]研究发现 4q25 的 SNP rs10033464 的野生型等位基因,相对于变异体等位基因携带者,对 I 类、Ⅲ类抗心律失常药物反应良好。β1 肾上腺素受体(adrenoceptor β1, ADRB1)基因 rs1801253 可以预测心房颤动患者心率控制治疗的反应^[20]。

3.2 基因学帮助研发心房颤动治疗的新方法

心房颤动基因学研究不仅能优化目前心房颤动患者的治疗方案,而且有助于研发新型的治疗方法。Kertai 等^[21]提到小电导钙激活钾通道(small conductance calcium-activated potassium channel, SK)

与心房动作电位复极相关,参与心房颤动形成,越来越多的证据显示阻断 SK 通道有望成为治疗心房颤动的新方法。Wang 等^[22]提供首个基因学证据证明 microRNA 缺失导致心房颤动易感,microRNA 亦调节窦房结调控基因的表达,该研究为应用 microRNA 拮抗剂、microRNA 类似物以 microRNA 为基础的方法治疗心房颤动提供了理论依据。Campbell 等^[23]通过离体实验(成年兔心肌细胞培养)发现 HMR-1556(一种具有选择性和高亲和力的 I_{Ks}-延迟整流外向钾电流中的快激活成分-通道阻断剂)可以抑制 KCNQ1 突变体 S140G、V141M 的功能获得,减轻 S140G-I_{Ks}表达所致的动作电位时程缩短的程度,HMR-1556 能否应用于临床还有待考究。另外,传统抗心律失常药物的应用因其疗效、安全性问题而受到限制。新型的心房特异性抗心律失常药物可能降低甚至消除传统药物致心律失常的副作用。

心房颤动治疗的药物遗传学面临挑战:①药物基因学干预会对心房颤动临床结局有用吗?②药物遗传学/基因干预证据何时可用?目前的研究距其还有多长的路要走?③随着治疗心房颤动新型药物的问世,传统药物遗传学研究在未来又有多大意义?

4 心房颤动基因学与其预后

应用心房颤动基因学数据可以预测心房颤动的预后。其中,4q25 的 SNP rs10033464、rs2200733 会增加导管消融术后心房颤动的复发^[24-25]。对心房颤动患者的研究发现,心肌纤维化程度有助于预测消融后心房颤动的复发-左心房扩大、血管紧张素转化酶缺失突变可作为导管消融术后心房颤动复发的预测因子^[26]。另外,心房颤动患者的卒中中发生较非心房颤动患者增加 5 倍,心房颤动引起的缺血性卒中是致命的。GWAS 表明 4q25 位点与心源性栓子所致的卒中相关^[27],Sinner 等^[28]发表的文献指出 GJA1、TBX5、CUX2 与心房颤动卒中的发生显著相关。

5 心房颤动基因学与其预防

心房颤动患者的危险分层仍是临床工作的一大难题,尤其对于那些低风险患者和存在高出血风险的患者。心房颤动的传统危险因素有老年、男性、吸烟、糖尿病、高血压、身高、肥胖、心力衰竭、瓣

膜性心脏病、心肌梗死;新型危险因素有甲状腺疾病、酗酒、阻塞性睡眠呼吸暂停、P 波指数、生物标志物。融合基因学的心房颤动风险评估模型将为心房颤动的预防提供靶点。

目前,GWAS 已发现几处心房颤动的易感位点及候选基因。其中,最重要、研究最多的 SNP 在 4q25,该区域最近的基因 PITX2 在心脏左右非对称发育中发挥重要作用,很可能是启动心房颤动的一个主要因子^[29]。

增加基因信息能否提高心房颤动风险预测的准确性还有待于进一步研究。应用心房颤动风险预测模型对患者进行危险分层从而确定心房颤动预防性治疗的临床价值还不确定。

6 展 望

心房颤动的基因学研究加深了对心房颤动分子机制的理解,找出了与其相关的 SNP。未来心房颤动的基因学研究将进一步补充心房颤动发生、维持的分子机制;对心房颤动进行合理分类,提供心房颤动诊断、治疗新思路;绘制心房颤动风险谱,有效预防心房颤动;指导心房颤动治疗;个体化选择抗心房颤动药物,指导心房颤动器械化治疗,研发新型心房颤动治疗方法;改善心房颤动的治疗结局、降低不良事件发生率。将来,子代测序(包括全基因组测序、全外显子测序)有望应用于临床,有效测定 DNA 大片段,识别罕见突变体或致病的基因突变体,指导医师做出合理有效的临床决策。

[参考文献]

- [1] Ilkhanoff L, Arking DE, Lemaitre RN, et al. A common SCN5A variant is associated with PR interval and atrial fibrillation among African Americans[J]. J Cardiovasc Electrophysiol, 2014, 25(11): 1150-1157.
- [2] Fuster V, Ryden 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[J]. Circulation, 2011, 123(10): e269-367.
- [3] Darbar D, Herron KJ, Ballew JD, et al. Familial atrial fibrillation is a genetically heterogeneous disorder[J]. J Am Coll Cardiol, 2003, 41(12): 2185-192.
- [4] Palatinus JA, Das S. Your father and grandfather's atrial fibrillation: a review of the genetics of the most common pathologic cardiac dysrhythmia[J]. Curr Genomics, 2015, 16(2): 75-81.
- [5] Adelman S, Daoud G, Mohler PJ. Strategies for risk analysis and disease classification in atrial fibrillation[J]. J Cardiovasc Electrophysiol, 2016, DOI: 10.1111/jce.13081.
- [6] Christophersen IE, Ellinor PT. Genetics of atrial fibrillation: from families to genomes[J]. J Hum Genet, 2016, 61(1): 61-70.
- [7] Mahida S. Genetic discoveries in atrial fibrillation and implications for clinical practice[J]. Arrhythm Electrophysiol Rev, 2014, 3(2): 69-75.
- [8] Yagihara N, Watanabe H, Barnett P, et al. Variants in the SCN5A promoter associated with various arrhythmia phenotypes[J]. J Am Heart Assoc, 2016, 5(9): e003644.
- [9] Balouch MA, Kolek MJ, Darbar D. Improved understanding of the pathophysiology of atrial fibrillation through the lens of discrete pathological pathways[J]. Glob Cardiol Sci Pract, 2014, 2014(1): 24-36.
- [10] Martin RI, Babaei MS, Choy MK, et al. Genetic variants associated with risk of atrial fibrillation regulate expression of PITX2, CAV1, MYOZ1, C9orf3 and FANCC[J]. J Mol Cell Cardiol, 2015, 85: 207-214.
- [11] Wang ZC, Ji WH, Ruan CW, et al. Prevalence and spectrum of TBX5 mutation in patients with lone atrial fibrillation[J]. Int J Med Sci, 2016, 13(1): 60-67.
- [12] Roberts JD, Yang J, Gladstone RA, et al. Atrial fibrillation associated genetic variants and left atrial histology: evaluation for molecular sub-phenotypes[J]. J Cardiovasc Electrophysiol, 2016, DOI: 10.1111/jce.13083.
- [13] Huang Y, Wang C, Yao Y, et al. Molecular basis of gene-gene interaction: cyclic cross-regulation of gene expression and post-GWAS gene-gene interaction involved in atrial fibrillation[J]. PLoS Genet, 2015, 11(8): e1005393.
- [14] Anumonwo JM, Kalifa J. Risk factors and genetics of atrial fibrillation[J]. Heart Fail Clin, 2016, 12(2): 157-166.
- [15] Roberts JD, Gollob MH. A contemporary review on the genetic basis of atrial fibrillation[J]. Methodist Debakey Cardiovasc J, 2014, 10(1): 18-24.
- [16] Hobbelt AH, Siland JE, Geelhoed B, et al. Clinical, biomarker, and genetic predictors of specific types of atrial fibrillation in a community-based cohort: data of the PRE-VEND study[J]. Europace, 2017, 19(2): 226-232.
- [17] Gage BF, Eby C, Johnson JA, et al. Use of pharmacogenetic and clinical factors to predict the therapeutic dose of warfarin[J]. Clin Pharmacol Ther, 2008, 84(3): 326-331.
- [18] Clauss S, Ellinor PT. Does atrial fibrillation follow function? Ion channel mutations and lone atrial fibrillation[J]. Circ Arrhythm Electrophysiol, 2015, 8(5): 1005-006.

[19] Parvez B, Vaglio J, Rowan S, et al. Symptomatic response to antiarrhythmic drug therapy is modulated by a common single nucleotide polymorphism in atrial fibrillation[J]. J Am Coll Cardiol, 2012, 60(6): 539-545.

[20] Parvez B, Chopra N, Rowan S, et al. A common beta1-adrenergic receptor polymorphism predicts favorable response to rate-control therapy in atrial fibrillation[J]. J Am Coll Cardiol, 2012, 59(1): 49-56.

[21] Kertai MD, Li YW, Li YJ, et al. G protein-coupled receptor kinase 5 gene polymorphisms are associated with postoperative atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting in patients receiving beta-blockers[J]. Circ Cardiovasc Genet, 2014, 7(5): 625-633.

[22] Wang J, Bai Y, Li N, et al. Pitx2-microRNA pathway that delimits sinoatrial node development and inhibits predisposition to atrial fibrillation[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2014, 111(25): 9 181-186.

[23] Campbell CM, Campbell JD, Thompson CH, et al. Selective targeting of gain-of-function KCNQ1 mutations predisposing to atrial fibrillation[J]. Circ Arrhythm Electrophysiol, 2013, 6(5): 960-966.

[24] Benjamin Shoemaker M, Muhammad R, Parvez B, et al. Common atrial fibrillation risk alleles at 4q25 predict recurrence after catheter-based atrial fibrillation ablation[J]. Heart Rhythm, 2013, 10(3): 394-400.

[25] Husser D, Adams V, Piorkowski C, et al. Chromosome 4q25 variants and atrial fibrillation recurrence after catheter ablation[J]. J Am Coll Cardiol, 2010, 55(8): 747-753.

[26] Ueberham L, Bollmann A, Shoemaker MB, et al. Genetic ACE I/D polymorphism and recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation[J]. Circ Arrhythm Electrophysiol, 2013, 6(4): 732-737.

[27] Mahida S, Ellinor PT. New advances in the genetic basis of atrial fibrillation [J]. J Cardiovasc Electrophysiol, 2012, 23(12): 1 400-406.

[28] Sinner MF, Tucker NR, Lunetta KL, et al. Integrating genetic, transcriptional, and functional analyses to identify 5 novel genes for atrial fibrillation[J]. Circulation, 2014, 130(15): 1 225-235.

[29] Tan N, Chung MK, Smith JD, et al. Weighted gene coexpression network analysis of human left atrial tissue identifies gene modules associated with atrial fibrillation[J]. Circ Cardiovasc Genet, 2013, 6(4): 362-371.

(此文编辑 文玉珊)

(上接第 844 页)

[16] Makaroun MS, Dillavou ED, Wheatley GH, et al. Five-year results of endovascular treatment with the gore TAG device compared with open repair of thoracic aortic aneurysms[J]. J Vasc Surg, 2008, 47(5): 912-918.

[17] Suzuki T, Mehta RH, Ince H, et al. Clinical profiles and outcomes of acute type B aortic dissection in the current era: lessons from the International Registry of Aortic Dissection (IRAD)[J]. Circulation, 2003, 108(Suppl 1): II312-II317.

[18] Okuno T, Yamaguchi M, Okada T, et al. Endovascular creation of aortic dissection in a swine model with technical considerations[J]. J Vasc Surg, 2012, 55(5): 1 410-418.

[19] Tang J, Wang Y, Hang W, et al. Controllable and uncontrollable Stanford type B aortic dissection in canine models[J]. Eur Surg Res, 2010, 44(3-4): 179-184.

[20] Stanley GA, Murphy EH, Knowles M, et al. Volumetric analysis of type B aortic dissections treated with thoracic endovascular aortic repair[J]. J Vasc Surg, 2011, 54(4): 985-992.

[21] Faure EM, Canaud L, Cathala P, et al. Human ex-vivo model of Stanford type B aortic dissection[J]. J Vasc Surg, 2014, 60(3): 767-775.

(此文编辑 曾学清)