

·技术研究·

## 青壮年不明原因夜间睡眠中猝死 SCN5A 基因型研究

侯一丁<sup>1</sup>, 刘超<sup>2</sup>, 唐双柏<sup>1</sup>, 李越<sup>2</sup>, 刘长晖<sup>2</sup>, 成建定<sup>1\*</sup>

(1.中山大学 中山医学院法医病理学教研室,广东 广州 510080;2.广州市刑事科学技术研究所,广东 广州 510030)

**摘要:**【目的】研究中国汉族人群青壮年不明原因夜间睡眠中猝死(SMDS)病例的 SCN5A 基因型特征。【方法】选取 120 例中国汉族人群散发 SMDS 病例,提取其基因组 DNA,对 PCR 产物(包含编码区及外显子-内含子拼接区)进行直接测序。鉴定基因内的遗传变异,以相同人群健康组作对照。【结果】120 例 SMDS 散发病例中共发现 SCN5A 的 11 个突变位点,其中, Y1434Y、L1566L 为编码区同义突变, V95I、R121Q、R367H、R1512W 为已报道的错义突变, R513H、D870H、V1202M、V1764D、S1937F 为本研究新发现的错义突变。【结论】首次较全面地获得了中国人 SMDS 病例 SCN5A 基因型特征,丰富了 SMDS 的分子病理学数据库,同时,为进一步探索心脏钠离子通道功能异常与 SMDS 发病机制的相关性提供了新的信息。

**关键词:** 青壮年不明原因夜间睡眠中猝死;SCN5A 基因;突变

中图分类号:R541 文献标志码:A 文章编号:1672-3554(2013)01-0124-07

### Genotype of SCN5A Gene in Sudden Manhood Death Syndrome

HOU Yi-ding<sup>1</sup>, LIU Chao<sup>2</sup>, TANG Shuang-bo<sup>1</sup>, LI Yue<sup>2</sup>, LIU Chang-hui<sup>2</sup>, CHENG Jian-ding<sup>1\*</sup>

(1.Department of Forensic Pathology, Zhongshan School of Medicine, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China;

2.Guangzhou Institute of Criminal Sciences and Technology, Guangzhou 510030, China)

**Abstract:** 【Objective】 This study sought to investigate the genotype of SCN5A gene in Chinese Han population with sudden manhood death syndrome (SMDS). 【Methods】 Genomic DNA was extracted from 120 SMDS sporadic cases. PCR products spanning the entire coding region and splice junctions of the gene were sequenced. Controls from the same population were then screened for the presence of mutations identified in cases. 【Results】 Eleven distinct mutations were identified, of which 2 (Y1434Y, L1566L) were synonymous coding mutations, 9 were missense mutations. Among the missense mutations, V95I, R121Q, R367H, and R1512W were reported while R513H, D870H, V1202M, V1764D and S1937F were novel. 【Conclusions】 Our results firstly provide comprehensive genotype features of SCN5A gene in Chinese Han population with SMDS, which expands the spectrum of molecular pathology database associated with SMDS and provides new data for understanding the correlation between cardiac sodium channel dysfunction and the mechanisms of SMDS.

**Key words:** sudden manhood death syndrome (SMDS); SCN5A gene; mutation

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2013, 34(1): 124-130]

青壮年不明原因夜间睡眠中猝死综合征(sudden manhood death syndrome, SMDS)是一类具有特殊临床表型、发病机制迄今不明的猝死病症。SMDS 主要流行于东南亚地区,异常高发于 20~40 岁、平素体格健壮的青壮年男性,常表现为无任

何先兆的夜间睡眠中突发猝死,尸检难以找到足以解释死因的致死性病变。SCN5A 基因位于染色体 3p21-24,含 28 个外显子,编码含有 2016 个氨基酸的心脏电压门控性钠离子通道  $\alpha$  亚基<sup>[1]</sup>,其致病突变可以导致 Brugada 综合征、长 QT 间期综

收稿日期:2012-10-18

基金项目:国家自然科学基金(30973367;81172901);“十二五”科技支撑计划项目(2012BAK02B02);中央高校基本科研业务费专项资金(11ykpy04);教育部留学回国人员科研启动基金(44);广东省自然科学基金(S2012010009045)

作者简介:侯一丁,硕士研究生,E-mail:jason647@sohu.com; \*通信作者:成建定,教授,硕士生导师,主要从事猝死、心律失常分子病理学及细胞电生理学的法医病理学研究;E-mail:jdcheng2001@yahoo.com.cn

合征 3 型(long QT syndrome type 3, LQT3)、心脏传导疾病等心脏结构正常的离子通道结构缺陷疾病<sup>[2-3]</sup>。本课题组在前期 SMDS 流行病学调查中发现临床 SCN5A 基因疾病(以 Brugada 综合征为代表)与 SMDS 的发病年龄、死亡时段、临床症状、发病危险因素等极为相似<sup>[4-5]</sup>, Vatta 等<sup>[6]</sup>甚至认为 Brugada 综合征与 SMDS 为同一类疾病, Matsusue 等<sup>[7]</sup>则在 1 例日本 SMDS 死者中发现 SCN5A-R1193Q 多态而明确可能死因。因此, 研究 SCN5A 基因结构及功能的异常与 SMDS 的关系, 对阐明 SMDS 的猝死机制意义重大。本项目组<sup>[8-10]</sup>在前期研究中首次证实了中国人 SMDS 病例存在 SCN5A 基因变异, 并提出了心脏钠离子通道功能障碍是 SMDS 原发病因之一的假说。本研究将在较大样本中较全面地研究 SMDS 的 SCN5A 基因型特征, 为进一步探索 SMDS 的分子病理学特征和发病机制提供科学依据。

## 1 材料与方 法

### 1.1 研究对象

从 2005 年至 2012 年共收集 120 例散发 SMDS 病例, 均为青壮年男性, 汉族, 主要来自中国南方地区。SMDS 诊断标准<sup>[10]</sup>: 青壮年(15~55 岁), 平素体健、发育营养良好, 于睡眠中突然死亡, 排除各种暴力性死亡、中毒及致命性疾病。于解剖尸体中收集心血。在本单位作亲子鉴定的案件中收集无晕厥和心血管病史、体格检查正常的无亲缘关系男性个体 104 例作为对照组, 采集其外周血备检。与死者的代理人或对照组被检者签署本研究的知情同意书。

### 1.2 突变分析

1.2.1 DNA 提取 用 FTA 卡血样基因组 DNA 磁珠法提取试剂盒(博坤生物科技有限公司, 长春)于 DNA 自动化提取工作站(澳斯邦生物工程有限公司, 北京)中, 从白细胞中提取 SMDS 病例及正常对照者的基因组 DNA。

1.2.2 PCR 扩增目的片段 应用 PCR 方法对 SCN5A 基因编码区(包括外显子-内含子拼接区)进行扩增。扩增引物部分参照文献<sup>[1]</sup>, 部分使用 Primer Premier 5.0 或 Oligo 7.0 软件重新设计(表 1)。PCR 反应体系为 25  $\mu$ L, 含 Go Taq<sup>®</sup> Green Master Mix(2 $\times$ )12.5  $\mu$ L、双蒸水 8.5  $\mu$ L、10  $\mu$ mol/L

上下游引物各 1  $\mu$ L。反应在 GeneAmp<sup>®</sup> PCR System 9700 仪(Applied Biosystems)完成。反应条件: 95  $^{\circ}$ C 预变性 2 min; 95  $^{\circ}$ C 变性 30 s、退火温度(表 1)40 s、72  $^{\circ}$ C 延伸 45 s, 共 35 个循环; 72  $^{\circ}$ C 延伸 5 min。

1.2.3 测序及分析 PCR 产物纯化后用 ABI 3730XL 自动测序仪(Applied Biosystems)直接测序, 纯化和测序由北京六合华大基因科技股份有限公司完成, 测序引物与 PCR 引物相同(表 1), 测序结果应用 DNASTar SeqMan 5.0 软件与美国国立生物信息中心(National Center for Biotechnology Information, NCBI)上的 SCN5A 标准序列(NCBI ID: NM\_198056.1)进行比对。所有可疑突变均经双向测序确定。

1.2.4 健康组对照 检测 104 例健康无关男性 SCN5A 相应外显子作为对照。

1.2.5 基因型频率及等位基因频率计算 基因型频率=基因型例数/该组总例数; 等位基因频率=(纯合子例数 $\times$ 2+杂合子例数)/(总例数 $\times$ 2)。

## 2 结 果

### 2.1 中国人 SMDS 散发病例 SCN5A 基因的突变检测

对 120 例 SMDS 病例样本进行 SCN5A 基因直接测序, 所得结果与 SCN5A 标准序列(NCBI ID: NM\_198056.1)、欧洲心脏病学会离子通道病数据库(<http://www.fsm.it/cardmoc/>)中收录的与遗传性心律失常及心脏离子通道疾病相关的 SCN5A 基因突变进行比较, 发现 12 例样本有 SCN5A 基因突变, 共 11 个突变位点(表 2), Y1434Y(第 119 号病例)、L1566L(第 33 号病例)为编码区同义突变; V95I<sup>[11]</sup>(第 43 号病例)、R121Q<sup>[12]</sup>(第 27、62 号病例)、R367H<sup>[6]</sup>(第 19 号病例)、R1512W<sup>[13-14]</sup>(第 46 号病例)为已报道错义突变; R513H(第 78 号病例)、D870H(第 99 号病例)、V1202M(92 号病例)、V1764D(第 121 号病例)、S1937F(第 2 号病例)为新发现错义突变(图 1), 104 例健康无关男性 SCN5A 检测未发现上述 11 个突变位点。

### 2.2 中国人 SMDS 散发病例 SCN5A 基因的多态性结果

所得结果与 NCBI 的 dbSNP 数据库(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>)中已登录的遗传变异进

表 1 SCN5A 基因测序区域及相应引物  
Table 1 Sequencing regions and primers of SCN5A gene

Region	Forward primer sequence 5' to 3'	Reverse primer sequence 5' to 3'	Temperature of annealing / °C
Exon2	GGTCTGCCACCCTGCTCTCT	CCTCTTCCCCCTCTGCTCCATT	68
Exon3	AGTCCAAGGGCTCTGAGCCAA	GGTACTCAGCAGGTATTAAGTCAA	60
Exon4 <sup>1)</sup>	ACGCACGCTCTTCAACAT	AGGACTGGGAAAGGCAA	60
Exon5	TCACTCCACGTAAGGAACCTG	ATGTGGACTGCAGGGAGGAAGC	60
Exon6	AAGATGCCAGGTTTGCCTC	TTCTGGTCACAGGCACATTC	60
Exon7	CCACCTCTGGTTGCCTACACTG	GTCTGCGGTCTCACAAAGTCTTC	62
Exon8	CGAGTGGCCCTCACCAGCATG	GGAGACTCCCCTGGCAGGACAA	64
Exon9	GGGAGACAAGTCCAGCCCAGCAA	AGCCCACACTTGCTGTCCCTTG	66
Exon10 <sup>1)</sup>	ACATCTTACCCTCCTCCC	TACAGTCAGGTGAGGGCTT	62
Exon11	AAACGTCCGTTCCCTCACTCT	AACCCACAGCTGGGATTACCATT	58
Exon12a	GCCAGTGGCTCAAAAGACAGGCT	CCTGGGCACTGGTCCGGCGCA	68
Exon12b	CACCACACATCACTGCTGGTGC	GGAAGTGTGATCAGTTTGGGAGA	60
Exon13	CCCTTTTCCCAGCTGACGCAA	GTCTAAAGCAGGCCAAGACAAATG	60
Exon14	CAGGAAGGTATTCCAGTTACATATGA	ACCCATGAAGCTGTGCCAGCTGT	58
Exon15 <sup>1)</sup>	GAGAGCAGGCTGGAGAAGA	CTGTGAGGGCTAAAGGGTT	60
Exon16 <sup>1)</sup>	GGGGGAATAGGTGTCACT	TGGGGGGGTAGGTGAAATAA	60
Exon17a	GGGACTGGATGGCTTGGCATGGT	CGGGGAGTAGGGGTGGCAATG	66
Exon17b	GCCCAGGGCCAGCTGCCAGCT	CTGTATATGTAGGTGCCTTATACATG	64
Exon18	AGGGTCTAAACCCCAAGGCTCA	CCCAGCTGGCTTCAGGGACAAA	62
Exon19	GAGGCCAAAGGCTGCTACTCAG	CCTGTCCCCTCTGGGTGGAAGT	64
Exon20 <sup>1)</sup>	CACCCCATCATCGTAG	GGGTTGAGAGTTTGTGA	56
Exon21	TGGTCCAGGCTTCATGTC	TCCGCCTCAGCTCCTTCT	60
Exon22	AGTGGGGAGCTGTCCCACCT	GGACCGCCTCCCACTCC	62
Exon23 <sup>1)</sup>	GCAGCCAGGGAGTTCATT	GATTTCCCAAGGAGCCAA	58
Exon24	CTCAAGCGAGGTACAGAATTAATGA	GGGCTTTCAGATGCAGACACTGAT	60
Exon25	GAGACCCAGCCTGTCTGA	TGGGACCTGCAGCCTGAGT	60
Exon26	GCTGGGGCCTCTGAGAAC	CACAAAACCAGGAGCCTGG	62
Exon27	CCCAGCGAGCACTTTCATTTG	GCTTCTCCGTCCAGCTGACTTGTGTA	60
Exon28a	TGCACAGTGATGCTGGCTGGAA	GAAGAGGCACAGCATGCTGTTGG	62
Exon28b	AAGTGGGAGGCTGGCATCGAC	GTGCTCTCCTCCGTGGCCACGC	68
Exon28c	GAGCCCAGCCGTGGGCATCCT	GTCCCCACTCACCATGGGCAG	66
Exon28d	CCAACCAGATAAGCCTCATCAACA	CCGCCTGCTGACGGAAGAGGA	64
Exon28e	TGCTCGAACGCTCTTTGAAGCAT	AAAGGCTGCTTTTCACTGTCTCT	60

1) redesigned

行比较。共发现 10 个单核苷酸多态位点 (single nucleotide polymorphisms, SNP) (表 3), 均为已报道的多态性位点, 它们是 c.87 G>A (rs6599230)、c.1141-3 C>A (rs41312433)、c.1673 A>G (rs1805124)、c.3183 A>G (rs7430407)、c.3269 C>T (rs1805125)、c.3578 G>A (rs41261344)、c.3840 +17 G>A (rs45466091)、c.4245+82 A>G (rs6799868)、c.4299+

53 T>C (rs41312393) 和 c.5457 C>T (rs1805126)。

### 3 讨论

SCN5A 基因编码心肌细胞膜上的电压门控快速钠离子通道  $\alpha$  亚基, 后者在维持心肌细胞的兴奋性及传导系统中电冲动的传播等方面起关键作

表 2 本研究中的 SCN5A 突变情况

Table 2 Mutations detected in SCN5A gene

Exon	Nucleotide change <sup>1)</sup>	Amino acid change	Type of mutation	Region	Cases	Novel/reported
3	c.283 G > A	p.Val95Ile	missense	N-terminal	1/108	Liang et al.(2006)
3	c.362 G > A	p.Arg121Gln	missense	N-terminal	2/108	Kapplinger et al.(2010)
9	c.1100 G > A	p.Arg367His	missense	D I -S5/S6	1/101	Vatta et al.(2002)
12	c.1538 G > A	p.Arg513His	missense	D I /D II	1/111	Novel
16	c.2608 G > C	p.Asp870His	missense	D II -S5/S6	1/76	Novel
20	c.3604 G > A	p.Val1202Met	missense	D III -S1	1/101	Novel
25	c.4302 T > C	p.Tyr1434Tyr	synonymous	D III -S5/S6	1/102	-
26	c.4534 C > T	p.Arg1512Trp	missense	D III /D IV	1/112	Deschênes et al.(2000)
27	c.4698 C > G	p.Leu1566Leu	synonymous	D IV -S2	1/99	-
28	c.5291 T > A	p.Val1764Asp	missense	D IV -S6	1/110	Novel
28	c.5810 C > T	p.Ser1937Phe	missense	C-terminal	1/105	Novel

1)Standard nomenclature (www.hgvs.org/mutnomen/) was used for describing sequence variations, with +1 corresponding to the A of the ATG translation initiation codon of GenBank NM\_198056.1 for SCN5A.

表 3 病例组中 SCN5A 基因 SNP 的位置,基因型及等位基因频率

Table 3 Characters of SCN5A SNPs in SUNDS cases

Exon	Genetic variation <sup>1)</sup>	Genotype freq	Allele freq	Identity in dbSNP
2	c.87 G > A	GG/GA/AA 0.465/0.426/0.109	G/A 0.678/0.322	rs6599230
10	c.1141-3 C > A	CC/CA/AA 0.918/0.072/0.010	C/A 0.954/0.046	rs41312433
12	c.1673 A > G	AA/AG/GG 0.883/0.099/0.018	A/G 0.932/0.068	rs1805124
17	c.3183 A > G	AA/AG/GG 0.000/0.000/1.000	A/G 0.000/1.000	rs7430407
18	c.3269 C > T	CC/CT/TT 0.981/0.019/0.000	C/T 0.991/0.009	rs1805125
20	c.3578 G > A	GG/GA/AA 0.901/0.089/0.010	G/A 0.946/0.054	rs41261344
21	c.3840+17 G > A	GG/GA/AA 0.991/0.009/0.000	G/A 0.995/0.005	rs45466091
23	c.4245+82 A > G	AA/AG/GG 0.375/0.500/0.125	A/G 0.633/0.367	rs6799868
24	c.4299+53 T > C	TT/TC/CC 0.550/0.378/0.072	T/C 0.739/0.261	rs41312393
28	c.5457 C>T	CC/CT/TT 0.369/0.447/0.184	C/T 0.592/0.408	rs1805126

dbSNP: database of single nucleotide polymorphisms;1)Standard nomenclature (www.hgvs.org/mutnomen/) was used for describing sequence variations, with +1 corresponding to the A of the ATG translation initiation codon of GenBank NM\_198056.1 for SCN5A.

用。α 亚基由 4 个同源结构域(D I -D IV)组成,结构域之间通过细胞内肽段连接,D III 与 D IV 间的连接肽段相对短和稳定,每个结构域由 6 个跨膜片段(S1-S6)组成,S5 和 S6 片段之间的连接肽段构成通道孔壁,S4 片段富含正电荷残基,当膜电位去极化时可使 S4 片段跨膜移动,激活钠通道开放,随后快速失活,钠通道关闭(图 2)。

本研究首次较全面地对 120 例男性 SMDS 散发病例的 SCN5A 基因型特点进行了探索,共发现 11 个突变位点,包括 4 个已报道的致病突变和 5 个新发现的疑似致病突变(R513H、D870H、V1202M、V1764D、S1937F),与之前的研究相比,极

大地丰富了 SMDS 病例 SCN5A 基因型数据,为进一步论证本课题组提出的“心脏钠通道功能异常是中国人 SMDS 原发病因之一”的假说提供了有力的科学依据。本研究中,SMDS 的 SCN5A 基因突变检测率约为 10%(12/120,R121Q 突变在 2 例中发现),与 Brugada 综合征(约 20%<sup>[15-17]</sup>)相比较低,我们认为可能的原因有:①SMDS 属于复杂性疾病,而非单基因遗传病,可能存在其他易感基因如 SCN1B<sup>[18]</sup>、GPD1-L<sup>[19]</sup>、MOG1<sup>[20]</sup>等,且疾病的发生与性别、年龄<sup>[1]</sup>、环境危险因素<sup>[4-5]</sup>等相关,本文病例组均为男性,可能有所遗漏;②样本量相对不足,更多的样本有可能增加 SCN5A 基因突变的检

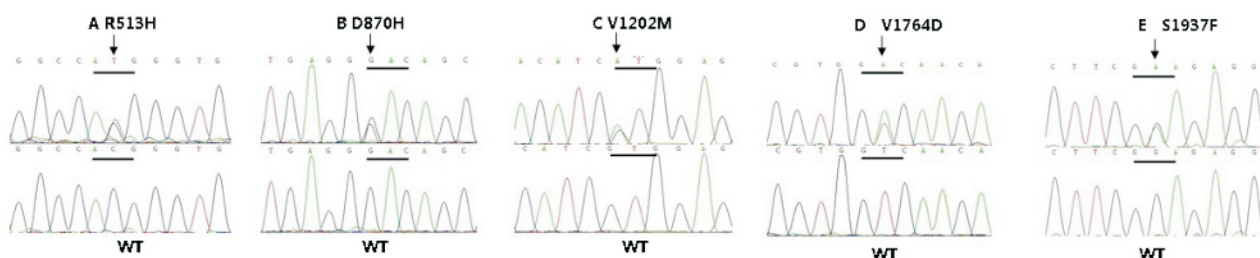


图 1 本研究中 SCN5A 基因新发现的突变型及其野生型测序图

Fig.1 Sequencing chromatograms of the wild type and mutations in SCN5A

A: Reverse sequencing chromatograms of R513 and R513H; B: Forward sequencing chromatograms of D870 and D870H; C: Forward sequencing chromatograms of V1202 and V1202M; D: Forward sequencing chromatograms of V1764 and V1764D; E: Reverse sequencing chromatograms of S1937 and S1937F.

测率;③种族间差异造成 SCN5A 突变检测率可能不同;④本研究仅检测了 SCN5A 基因的外显子片段、两侧拼接部位,内含子调控区序列中的突变<sup>[2]</sup>也可能间接导致疾病的发生。新发现的 SCN5A 突变(5/11, 45%)比例较高,故在更大样本的研究中可望获得更为丰富的 SMDS 人群 SCN5A 基因新突变位点数据资源,可为研究心脏钠离子通道的功能障碍及其复杂调控机制提供更宽广的研究素材。

本研究发现的已报道突变均与 Brugada 综合征相关。V95I 由梁鹏等在 1 例 38 岁中国男性 Brugada 综合征确诊患者中发现,位于  $\alpha$  亚基 N 末端(图 2),缬氨酸残基突变为异亮氨酸残基,该患者 33 岁时无明显诱因于夜间休息时首次发生晕厥,此后未有发作,无家族猝死史。R121Q 由

Kaplinger 等报道,在 2 例 Brugada 综合征患者中发现,位于  $\alpha$  亚基 N 末端(图 2),精氨酸残基突变为谷氨酰胺残基。以上报道突变均无相关电生理学研究。R367H 由 Vatta 等在 1 例散发 Brugada 综合征确诊患者中发现,位于  $\alpha$  亚基 D I S5 和 D I S6 连接肽段(图 2),精氨酸残基突变为组氨酸残基,电生理学研究表明 R367H 突变可造成该等位基因功能缺失,表达的  $\text{Na}^+$ 通道无内向钠电流形成。R1512W 曾先后被两个独立的课题组发现, Rook 等<sup>[13]</sup>在一例 Brugada 综合征患者中发现,研究发现 R1512W 突变体失活的时间常数轻微延长,动作电位去极化期间内向钠电流增大;而 Deschênes 等<sup>[14]</sup>在 1 例 42 岁男性 Brugada 综合征患者中发现,研究认为该突变通道失活的时间常数和失活后复活速度减慢,从而在功能上降低了

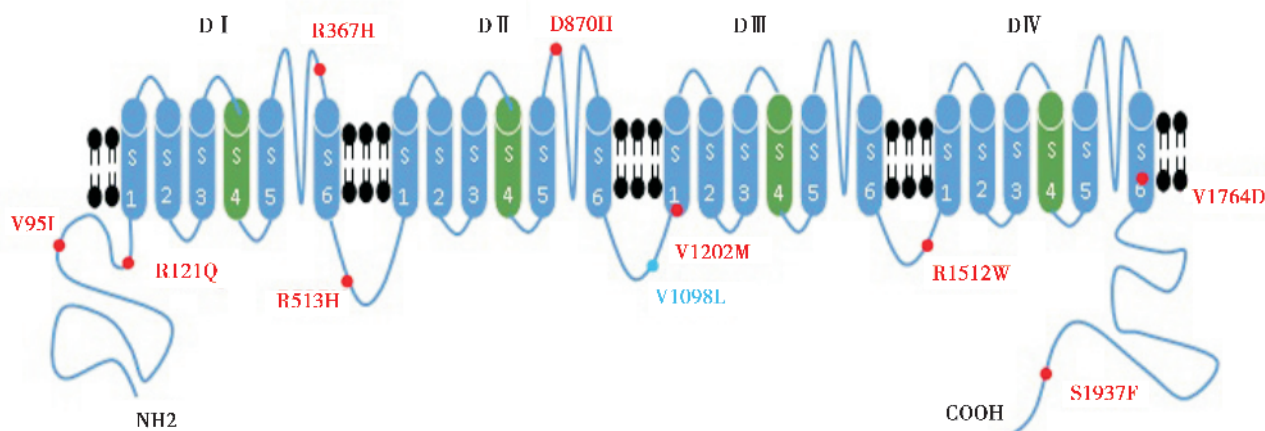


图 2 SCN5A 编码的钠离子通道  $\alpha$  亚基结构及各突变位置图

Fig.2 Predicted topology of SCN5A with the location of each mutation

Mutations (red) in SCN5A identified in SMDS cases in this study are indicated. It is controversial as to whether V1098L (blue) cause SMDS. D indicates domain and S, segment.

Na<sup>+</sup>通道的利用率;本课题组<sup>[8]</sup>在 1 例中国人 SMDS 中亦发现该突变。上述突变位点的检出,强烈提示 Brugada 综合征可能是中国人 SMDS 部分病例的原发病因。另外,Y1434Y、L1566L 都未引起氨基酸改变,因而对其编码的蛋白质结构及功能无影响。

本研究新发现的五个突变经查证,均未见报道。R513H 突变位于 D I 与 D II 的连接肽段(图 2),精氨酸残基突变为组氨酸残基,其周围的氨基酸改变 T512I<sup>[22]</sup>、G514C<sup>[23]</sup>均与心脏传导疾病有关;D870H 突变位于 D II S5 和 S6 连接肽段(图 2),天冬氨酸残基突变为组氨酸残基,该区域大部分已知氨基酸变化如 E867Q<sup>[12]</sup>、R878C<sup>[12]</sup>、R878H<sup>[12]</sup>与 Brugada 综合征有关;V1202M 突变位于 D III 的 S1 片段(图 2),缬氨酸残基突变为蛋氨酸残基,其周围的氨基酸变化大部分与 Brugada 综合征,如 E1208X<sup>[12]</sup>、S1219N<sup>[12]</sup>;V1764D 突变位于 D IV 的 S6 片段(图 2),缬氨酸残基突变为组氨酸残基,文献报道<sup>[24]</sup>,V1764M 突变可引起较小但持续不灭活的内向电流,延长了动作电位时程,导致 LQT3 的发生;S1937F 突变位于 C 末端(图 2),丝氨酸残基突变为苯丙氨酸残基,其周围的氨基酸变化 G1935S<sup>[12]</sup>、E1938K<sup>[12]</sup>均与 Brugada 综合征有关。本课题组正在进行后续的细胞电生理学功能研究,以阐明以上新突变是否致病及其致病机制。V1098L(第 12 号病例中检出)(图 2)此前被报道为 BCN5A 稀有多态<sup>[12]</sup>,于对照组中一例外表健康的亚洲人(1/1300,0.08%)中发现。但是,在本研究中仅在 1 例 SMDS 病例发现(1/108,0.9%)且对照组(104 例)中无发现,因此,V1098L 突变是否能足够引起疾病的发生仍有争议。此外,本研究还检测到 SCN5A 基因的 10 个多态位点,将在另文中讨论。

总之,本研究在分子流行病学水平对中国人 SMDS 的发生与 SCN5A 基因突变的相关性进行了较系统探索,获得了本类猝死 SCN5A 基因型的基础数据,为进一步探索 SMDS 发生机制的钠离子通道功能异常假说提供了新的信息。我们将在下一步研究中扩大样本量,并同步开展突变体的功能研究,以期在细胞电生理学水平确证突变的致病作用,解析 SMDS 发生的复杂机制。

#### 参考文献:

[1] Wang Q, Li Z, Shen J, et al. Genomic organization of

the human SCN5A gene encoding the cardiac sodium channel[J]. *Genomics*, 1996, 34(1): 9-16.

[2] Zimmer T, Surber R. SCN5A channelopathies—an update on mutations and mechanisms[J]. *Prog Biophys Mol Biol*, 2008, 98(2-3): 120-136.

[3] Ruan Y, Liu N, Priori SG. Sodium channel mutations and arrhythmias[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2009, 6(5): 337-348.

[4] 成建定,陈玉川,曾家乐,等. 东莞地区外来工青壮年猝死综合征的流行病学研究 [J]. *法医学杂志*, 2002, 18(3): 135-136.

Cheng JD, Chen YC, Zeng JL, et al. A preliminary study of epidemiology of sudden manhood death syndrome in the peasant derived workers in Dongguan city[J]. *J Forensic Med*, 2002, 18(3): 135-136.

[5] 成建定,利焕祥,李杰,等. 中国人群青壮年猝死综合征的流行现状:广东省东莞市、深圳龙岗区及宝安区青壮年猝死综合征的流行病学调查[J]. *国际内科学杂志*, 2008, 35(3): 125-128.

Cheng JD, Li HX, Li J, et al. The current epidemic circumstance of sudden unexplained nocturnal death syndrome in Chinese: The epidemiological study of sudden unexplained nocturnal death syndrome in Dongguan, Longgang and Baoan District[J]. *Int J Intern Med*, 2008, 35(3): 125-128.

[6] Vatta M, Dumaine R, Varghese G, et al. Genetic and biophysical basis of sudden unexplained nocturnal death syndrome (SUNDS), a disease allelic to Brugada syndrome[J]. *Hum Mol Genet*, 2002, 11(3): 337-345.

[7] Matsusue A, Kashiwagi M, Hara K, et al. An autopsy case of sudden unexpected nocturnal death syndrome with R1193Q polymorphism in the SCN5A gene. *Leg Med (Tokyo)*. 2012, <http://dx.doi.org/10.1016/j.legalmed.2012.04.009>.

[8] 周峰,利焕祥,张晋湘,等. 青壮年猝死综合征家系及散发病例 SCN5A 基因突变的检测[J]. *国际内科学杂志*, 2009, 36(1): 1-4.

Zhou F, Li HX, Zhang JX, et al. The screening of SCN5A mutations in sudden unexpected nocturnal death syndrome in Chinese Han nationality population[J]. *Int J Intern Med*, 2009, 36(1): 1-4.

[9] 周峰. SCN5A 基因突变与青壮年猝死综合征[J]. *国际内科学杂志*, 2007, 34(9): 556-558.

Zhou F. The relationship between SCN5A gene mutation and the occurrence of sudden unexplained nocturnal death syndrome [J]. *Int J Intern Med*, 2007, 34(9): 556-558.

- [10] Cheng J, Makielski JC, Yuan P, et al. Sudden unexplained nocturnal death syndrome in Southern China: an epidemiological survey and SCN5A gene screening [J]. *Am J Forensic Med Pathol*, 2011, 32(4): 359-363.
- [11] Liang P, Liu WL, Li CL, et al. Genetic analysis of Brugada syndrome and congenital long-QT syndrome type 3 in the Chinese [J]. *J Cardiovasc Dis Res*, 2010, 1(2): 69-74.
- [12] Kapplinger JD, Tester DJ, Alders M, et al. An international compendium of mutations in the SCN5A-encoded cardiac sodium channel in patients referred for Brugada syndrome genetic testing [J]. *Heart Rhythm*, 2010, 7(1): 33-46.
- [13] Rook MB, Bezzina Alshinawi C, Groenewegen WA, et al. Human SCN5A gene mutations alter cardiac sodium channel kinetics and are associated with the Brugada syndrome [J]. *Cardiovasc Res*, 1999, 44(3): 507-517.
- [14] Deschênes I, Baroudi G, Berthet M, et al. Electrophysiological characterization of SCN5A mutations causing long QT (E1784K) and Brugada (R1512W and R1432G) syndromes [J]. *Cardiovasc Res*, 2000, 46(1): 55-65.
- [15] Priori SG, Napolitano C, Gasparini M, et al. Natural history of Brugada syndrome: insights for risk stratification and management [J]. *Circulation*, 2002, 105(11): 1342-1347.
- [16] Eckardt L, Probst V, Smits JP, et al. Long-term prognosis of individuals with right precordial ST-segment-elevation Brugada syndrome [J]. *Circulation*, 2005, 111(3): 257-263.
- [17] Morita H, Kusano KF, Miura D, et al. Fragmented QRS as a marker of conduction abnormality and a predictor of prognosis of Brugada syndrome [J]. *Circulation*, 2008, 118(17): 1697-1704.
- [18] Holst AG, Saber S, Houshmand M, et al. Sodium current and potassium transient outward current genes in Brugada syndrome: screening and bioinformatics [J]. *Can J Cardiol*, 2012, 28(2): 196-200.
- [19] Westaway SK, Reinier K, Huertas-Vazquez A, et al. Common variants in CASQ2, GPD1L, and NOS1AP are significantly associated with risk of sudden death in patients with coronary artery disease [J]. *Circ Cardiovasc Genet*, 2011, 4(4): 397-402.
- [20] 王雯, 刘超, 侯一丁, 等. 人类 MOG1 基因检测及其与青壮年猝死综合征的相关性研究 [J]. *热带医学杂志*, 2012, 12(5): 497-500.
- Wang W, Liu C, Hou YD, et al. Screening of the human MOG1 gene and their association with sudden unexplained nocturnal death syndrome [J]. *J Tropic Med*, 2012, 12(5): 497-500.
- [21] van den Boogaard M, Wong LY, Tessadori F, et al. Genetic variation in T-box binding element functionally affects SCN5A/SCN10A enhancer [J]. *J Clin Invest*, 2012, 122(7): 2519-2530.
- [22] Viswanathan PC, Benson DW, Balsler JR. A common SCN5A polymorphism modulates the biophysical effects of an SCN5A mutation [J]. *J Clin Invest*, 2003, 111(3): 341-346.
- [23] Tan HL, Bink-Boelkens MT, Bezzina CR, et al. A sodium-channel mutation causes isolated cardiac conduction disease [J]. *Nature*, 2001, 409(6823): 1043-1047.
- [24] Chang CC, Acharfi S, Wu MH, et al. A novel SCN5A mutation manifests as a malignant form of long QT syndrome with perinatal onset of tachycardia/bradycardia [J]. *Cardiovasc Res*, 2004, 64(2): 268-278.

(编辑 孙慧兰)