

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.23.028

CNV-seq 联合 STR 在胚胎停滞发育患者妊娠产物中的应用

陈 闫, 刘 伟, 兰智辉, 王泽伟, 车梦伟

安徽省阜阳市肿瘤医院检验科, 安徽阜阳 233000

摘要:目的 探讨染色体拷贝数变异测序(CNV-seq)联合短串联重复序列(STR)在胚胎停滞发育患者流产产物(POC)中的应用。方法 选取 2020 年 2 月至 2024 年 2 月在阜阳市肿瘤医院就诊的 367 例胚胎停滞发育患者为研究对象,采集 POC 进行 CNV-seq 及 STR 检测。对比不同孕周、年龄段患者的异常染色体的检出情况。结果 367 例 POC 中,检出染色体异常 197 例,检出率为 53.68%,其中非整倍体占 67.51%(133/197)、嵌合体 12.18%(24/197)、三倍体 13.20%(26/197)、致病性拷贝数变异(PCNVs)2.54%(5/197)、结构异常 4.06%(8/197);染色体非整倍体中以 Chr16 三体 and ChrX 单体最常见,Chr22 三体、Chr18 三体、Chr21 三体次之。248 例孕早期患者 POC 中异常染色体检出率为 62.50%(155/248),其中以三倍体(14.19%)和染色体非整倍体最常见,染色体非整倍体以 Chr16 三体(13.55%)、Chr18 三体(2.58%)、Chr21 三体(5.16%)、Chr22 三体(7.74%)、ChrX 单体(11.61%)最常见;119 例孕中期染色体异常检出率为 35.29%(42/119),以染色体非整倍体[Chr16 三体(9.52%)、Chr18 三体(16.67%)、Chr21 三体(7.14%)、Chr22 三体(2.38%)、ChrX 单体(11.90%)]和三倍体(9.52%)为主;孕中期与孕早期染色体异常总检出率及 Chr18 三体检出率比较,差异均有统计学意义($\chi^2=23.94, 6.219, P<0.05$)。177 例 <35 岁患者染色体异常检出率为 48.02%(85/177),136 例 $30\sim<35$ 岁患者为 57.35%(78/136),54 例 ≥ 35 岁患者为 62.96%(34/54); <30 岁患者与 ≥ 35 岁患者的染色体异常检出率比较,差异有统计学意义($P<0.05$),但 <30 岁患者和 ≥ 35 岁患者分别与 $30\sim<35$ 岁患者的染色体异常检出率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。结论 采用 CNV-seq 联合 STR 检测胚胎停滞发育患者的 POC,可深入探寻胚胎停滞发育的原因,评估下次妊娠的复发风险,为遗传咨询和生殖规划提供有价值的信息。

关键词:染色体拷贝数变异测序; 短串联重复序列; 胚胎停滞发育; 妊娠产物; 微缺失; 微重复
中图分类号:R446.11;R735.2 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2024)23-3572-05

Application of CNV-seq combined with STR in products of conception in patients with embryonic arrest and development

CHEN Yan, LIU Wei, LAN Zhihui, WANG Zewei, CHE Mengwei

Department of Clinical Laboratory, Fuyang Cancer Hospital, Fuyang, Anhui 233000, China

Abstract: Objective To explore the application of chromosomal copy number variation sequence (CNV-seq) combined with short tandem repeat (STR) in products of conception (POC) in patients with embryonic arrest and development. **Methods** A total of 367 patients with embryonic arrest and development who came to Fuyang Cancer Hospital from February 2020 to February 2024 were selected for the study, and POC were collected for CNV-seq and STR detection. The detection rate of abnormal chromosomes in patients of different gestational weeks and ages were compared. **Results** Among the 367 POC, 197 cases of chromosomal abnormalities were detected, with detection rate of 53.68%, including aneuploidies accounted for 67.51% (133/197), chimeras 12.18% (24/197), triploids 13.20% (26/197), pathogenic chromosomal copy number variation (PCNVs) 2.54% (5/197) and chromosomal structural abnormalities 4.06% (8/197), respectively; chromosomal aneuploidy was the most common in Chr16 trisomy and ChrX monosomy, followed by Chr22 trisomy, Chr18 trisomy and Chr21 trisomy. The detection rate of chromosomal abnormality of 248 patients in the first trimester pregnancy was 62.50% (155/248), which mostly common in triploidy (with detection rate of 14.19%) and chromosomal aneuploidy, which was the most common in Chr16 trisomy (13.55%), Chr18 trisomy (2.58%), Chr21 trisomy (5.16%), Chr22 trisomy (7.74%), and ChrX haplogroup (11.61%); the detection rate of chromosomal abnormality of 119 patients in the second trimester pregnancy was 35.29% (42/119), with chromosomal aneuploidy [Chr16 trisomy (9.52%), Chr18 trisomy (16.67%), Chr21 trisomy (7.14%), Chr22 trisomy (2.38%), and ChrX monosomy (11.90%)] and triploidy (with detection rate of 9.52%) were predominant; the total detection rate of chromosomal abnormalities and the detection rate of Chr18 trisomy of patients between the first trimester pregnancy and the second trimester pregnancy had statistically significant differences ($\chi^2=23.94, 6.219, P<0.05$). The detection rate of chromosomal abnormality

of 177 patients <30 years old was 48.02% (85/177), which in 136 patients $30 \sim <35$ years old was 57.35% (78/136) and 54 patients ≥ 35 years old was 62.96% (34/54); The difference in chromosomal abnormality detection rate between the patients <30 years old and ≥ 35 years old was statistically significant ($P < 0.05$), but comparison of patients <30 years old and ≥ 35 years old with $30 \sim <35$ years old, respectively, had no statistically significant differences ($P > 0.05$). **Conclusion** Application of CNV-seq combined with STR in POC of patients with embryonic arrest and development can deeply explore the causes of embryo arrest, evaluate the risk of recurrence of the next pregnancy abortion, and provide valuable information for genetic counseling and reproductive planning.

Key words: chromosomal copy number variation sequence; short tandem repeat; embryonic arrest and development; products of conception; microdeletion; microduplication

胚胎停滞发育引起的流产是妊娠早期最常见的并发症,约占 15%^[1]。研究发现临床妊娠丢失受多种因素影响,如环境、免疫、感染和染色体异常等;其中染色体异常占 50%~60%,以胚胎染色体非整倍体、多倍体(三倍体或四倍体)、嵌合体和部分非整倍体最常见^[2]。因此明确流产原因可减轻患者心理负担,并根据异常染色体结果评估下次妊娠的流产风险,为患者的生殖指导提供可靠依据。染色体拷贝数变异测序(CNV-seq)可用于流产组织的检测,不仅能准确检测出数量上的染色体异常,还能检测出常规核型分析无法识别的染色体拷贝数变异(CNVs)^[3]。然而,CNV-seq 无法检出三倍体和单亲二体(UPD)。《拷贝数变异检测在产前诊断中的应用指南》^[4]推荐 CNV-seq 联合短串联重复序列(STR)检测,既能检出三倍体和 UPD,又能排除母源性污染。因此本研究将 CNV-seq 与 STR 分型技术相结合研究 CNVs 与流产的关系,以及年龄和孕周与染色体异常的关系。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2020 年 2 月至 2024 年 2 月在阜阳市肿瘤医院就诊的 367 例胚胎停滞发育患者作为研究对象,其中 <30 岁 177 例, $30 \sim <35$ 岁 136 例, ≥ 35 岁 54 例;平均 (30.00 ± 4.31) 岁;绒毛检测 249 例,流产组织 118 例;孕早期 248 例,孕中期 119 例。纳入标准:自然流产;胎儿结构异常;胎儿生长受限。排除标准:由感染因素导致的流产^[5]。本研究通过阜阳市肿瘤医院医学伦理委员会批准(伦审批件号:ZLYY2019-11-08)。所有研究对象均知晓本研究并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 样本收集 采集患者流产产物(POC)5~10 g,用无菌生理盐水反复冲洗 3 次后放入特有保存液内冷冻保存待测。

1.2.2 检测 分别进行 CNV-seq 和 STR 分型技术检测 POC。采用 DNeasy Blood & Tissue Kit(德国 QIAGEN 公司)提取基因组 DNA,利用 Qubit 4.0 核酸定量计(美国 Thermofisher 公司)检测 DNA 浓度, DNA 浓度检测值 ≥ 1.25 ng/ μ L。进行胎儿和母亲 DNA 标本 STR 检测以排除胎儿异倍体及母源性污染。取 10~260 ng 基因组 DNA,用 CNV-seq 检测试

剂盒(可逆末端终止测序法)及高通量测序文库构建 DNA 纯化试剂盒(磁珠法)进行文库构建、纯化;使用 ABI Stepone Plus 做浓度检测,有效数据的检测值 ≥ 10 pmol。采用 BGI500(武汉华大生物科技有限公司)测序仪进行测序。利用 Nx Clinical 生信分析软件对染色体非整倍体及 100 kb 以上的 CNVs 进行分析。所得结果经 OMIM、Decipher、ClinGgen、Clinvar 等数据库进行检索,最后使用 PubMed 数据库检索相似或相同区段的 CNVs 相关文献,综合所得数据库报道信息按照美国医学遗传学与基因组学会指南^[6]判读 CNVs 的临床意义。

1.3 统计学处理 采用 SPSS25.0 统计软件进行数据处理。计数资料以例数或百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CNV-seq 联合 STR 分型技术的检测结果 367 例 POC 中,检出未知变异(VUS)7 例[1.91% (7/367)],检出染色体异常 197 例[53.68% (197/367)],其中,染色体非整倍体 133 例[67.51% (133/197)]、染色体嵌合 24 例[12.18% (24/197)]、三倍体 26 例[13.20% (26/197)]、全基因组单亲二体(核型为 46,XY)1 例[0.51% (1/197)]、结构异常 8 例[4.06% (8/197)]、致病性 CNVs(PCNVs) 5 例[2.54% (5/197)],未检出常染色体单体、Chr1、Chr19 和 ChrX 三体。133 例染色体非整倍体中,以 Chr16 三体和 ChrX 单体最常见,Chr22、Chr18、Chr21 三体次之;24 例嵌合体中以 Chr16 和 Chr3 嵌合最常见,26 例三倍体中 69,XXX 和 69,XXY 各占 13 例。见表 1。病理检测结果发现,26 例三倍体中 5 例部分性葡萄胎,12 例退化的蜕膜组织。

2.2 染色体结构异常和 CNVs 的检出结果 8 例染色体结构异常中,检出单纯缺失 2 例、单纯重复缺失 1 例、重复合并缺失 5 例。仅 2 例患者进行来源验证,结果显示均来源于母亲。5 例 PCNVs 中,案例 9~12 为致死性微缺失/微重复,可引起心脏畸形、生长迟滞、智力障碍、神经系统异常等;案例 13 为 delXp22.31 区段存在 1.7Mb 片段的缺失,该缺失与 X 染色体连锁隐性遗传的鱼鳞癣疾病相关。见表 2。

2.3 不同孕周中染色体异常检出率的比较 孕早期染色体异常检出率为 62.50% (155/248),其中以三倍

体(14.19%)和染色体非整倍体最常见,染色体非整倍体以 Chr16 三体(13.55%)、Chr18 三体(2.58%)、Chr21 三体(5.16%)、Chr22 三体(7.74%)、ChrX 单体(11.61%)最常见。孕中期染色体异常检出率为 35.29%(42/119),以染色体非整倍体[Chr16 三体(9.52%)、Chr18 三体(16.67%)、Chr21 三体(7.14%)、Chr22 三体(2.38%)、ChrX 单体(11.90%)]和三倍体(9.52%)为主。孕中期与孕早期染色体异常总检出率及 Chr18 三体检出率比较,差异均有统计学意义($\chi^2=23.94,6.219,P<0.05$),但两组三倍体检出率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 1 CNV-seq 联合 STR 分型技术检测 367 例患者的染色体异常情况[n(%)]			
类型	染色体异常结果	n	合计
染色体非整倍体	Chr3 三体	3	133(67.51)
	Chr4 三体	5	
	Chr7 三体	4	
	Chr9 三体	5	
	Chr13 三体	4	
	Chr14 三体	6	
	Chr15 三体	9	
	Chr16 三体	25	
	Chr18 三体	11	
	Chr21 三体	10	
	Chr22 三体	13	
	ChrX 单体	23	
	其他三体	25	
三倍体	69,XXX	13	26(13.20)
	69,XXY	13	
嵌合体	Chr3	4	24(12.18)
	Chr6	2	
	Chr7	2	
	Chr16	5	
	ChrX	2	
全基因组 UPD	其他	9	1(0.51)
	46,XY	1	
	结构异常	8	
CNVs		5	5(2.54)

2.4 不同年龄段中染色体异常检出率的比较 <30 岁患者染色体异常检出率为 48.02%(85/177),以 Chr16 三体(11.76%)、Chr18 三体(5.88%)、Chr21 三体(4.71%)、Chr22 三体(2.35%)、ChrX 单体(10.59%)和三倍体(16.47%)最常见;30~<35 岁患者异常检出率为 57.35%(78/136),以 Chr16 三体(15.38%)、Chr18 三体(6.41%)、Chr21 三体(3.85%)、Chr22 三体(7.69%)、ChrX 单体(11.54%)和三倍体(14.10%)最常见;≥35 岁患者异常检出率为 62.96%(34/54),以 Chr16 三体(8.82%)、Chr18 三体(2.94%)、Chr21 三体(8.82%)、Chr22 三体(14.71%)、ChrX 单体(14.71%)和三倍体(2.94%)最常见。<30 岁患者与≥35 岁患者的染色体异常检出率比较,差异有统计学意义($P<0.05$),但<30 岁患者和≥35 岁患者分别与 30~<35 岁患者的染色体异常检出率比较,差异均无统计学意义

($P>0.05$)。

表 2 染色体结构异常和 PCNVs 的检出结果				
类型	案例	CNV 结果	CNV 大小 (MB)	致病性
染色体结构异常	1	del13(q31.2-q34)	26.0	致病
	2	del7(p22.3-p21.3)	9.9	致病
	3	delX(p22.33-p11.22)	54.0	致病
		delX(q11.2-q28)	91.0	
	4	dup22(q13.2-q13.33)	10.0	致病
	5	del6(p25.3-p24.3)	8.2	致病
		dup7(q31.31-q36.3)	41.2	
	6	del8(p23.3-p11.1)	43.7	致病
		dup12(q12-q24.33)	93.7	
PCNVs	7	del8(p23.3-p11.23)	36.9	致病
		dup8(q13.2-q24.3)	76.5	
	8	del8(p23.3-p21.3)	21.4	致病
		dup16(q11.2-q24.3)	43.9	
	9	del22q11.21	2.6	致病
	10	dup22q11.21	2.6	致病
	11	dup17p12	1.3	致病
	12	delXp21.1	302.7	致病
	13	delXp22.31	1.7	致病

注:dup 为重复,del 为缺失。

3 讨 论

3.1 染色体结构异常与不良妊娠的关系 染色体异常是造成胚胎停滞发育尤其是早期流产的主要原因^[7],POC 检测可明确胎儿丢失的原因,减少流产妇女的自责、焦虑和悲伤情绪。此外,POC 检测还可评估每个患者的复发风险,为遗传咨询和生殖规划提供有价值的信息。本研究 367 例 POC 中检出 197 例染色体异常,检出率为 53.68%,染色体异常中以染色体非整倍体最常见,占总异常染色体 67.51%,其次是三倍体(13.20%)和嵌合体(12.18%)。非整倍体中以 Chr16 三体和 ChrX 单体检出率最高;其次是 Chr22 三体、Chr18 三体、Chr21 三体等,Chr16 三体常见的原因可能是 Chr16 基因载量较高,片段拷贝序列不稳定导致频繁的非等位同源重组或基因重排,而 ChrX 单体可能与父亲的性染色体丢失有关^[8-11],其他染色体三体多数是减数分裂或受精卵早期卵裂过程中发生染色体不分离导致的^[12]。本研究 26 例三倍体中 69,XXX、69,XXY 各 13 例,其中 17 例进行病理检测,检出 5 例部分性葡萄胎、12 例退化的蜕膜组织,部分性葡萄胎为父源性三倍体,其余 12 例为母源性三倍体(不排除送检病理标本不合格的可能),三倍体形成的主要原因是单精子双雌受精或双雄受精。有研究显示,1 例全基因组单亲二体(46,XY),病理结果为完全性葡萄胎,仅含父源性基因组,其形成原因主要是空卵单精子或双精子受精^[13]。本研究未检出 Chr1、Chr19 三体和常染色体单体,这可能是由于 Chr1、Chr19 的高基因密度导致严重的遗传失衡或常染色体单体具有高致死率,引起的流产多发生在妊娠 4 周内,易被忽视。值得注意的是,并非所有三体性病

例都会导致自然流产,而有些三体性异常仅导致患儿智力障碍、发育迟缓等^[14-15],比如性染色体三体,该三体致命性较弱,多可正常分娩,因此在流产组织中很少被发现^[3]。

3.2 染色体结构异常或 CNVs 与不良妊娠的关系 CNV-Seq 技术具有相对较高的分辨率和精确定量拷贝数的能力,可多检出约 2.2% 的 CNVs 引起的流产^[16],与本研究检出 2.54% PCNVs 较一致,可见 CNVs 也是胚胎停滞发育的主要原因之一^[3],因此微缺失/微重复引起的流产也应当受到重视。本研究 5 例 PCNVs 中,案例 9~12 为致死性微缺失/微重复,可引起心脏畸形、生长迟滞、智力障碍、神经系统异常等;案例 13 为 Xp22.31 区段存在 1.7 Mb 片段的缺失,该缺失与 X 染色体连锁隐性遗传的鱼鳞癣疾病相关,该片段的缺失和 7 例 VUS 可能不是本次流产的原因,在排除其他因素导致的流产外,建议进行全外显子检测,进一步明确流产的原因。染色体结构异常也是妊娠终止的主要原因之一,本研究中染色体结构异常构成为 4.06%,与侯东霞等^[17]的 10.55% 存在一定差异,这种差异可能与纳入人群有关,8 例染色体结构异常中只有 2 例患者进行来源验证,均来源于母亲。

3.3 染色体异常与孕周的关系 有研究表明大多数自然流产发生在妊娠早期^[18],62.3% 发生在妊娠前 12 周^[19],以妊娠前 7~8 周最常见^[20]。本研究显示,孕早期异常检出率为 62.50%,与夏政怡等^[19]研究结果一致,本研究孕早期与孕中期染色体异常总检出率比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),提示随着妊娠的进展染色体异常胎儿的发生率逐渐降低。本研究孕早期与孕中期异常染色体以三倍体和染色体非整倍体最常见,但两组三倍体检出率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),可见三倍体导致的流产与孕周大小无关,但三倍体导致的流产多集中在孕早期,这与以往研究较一致^[18-20]。孕早期染色体非整倍体以 Chr16 三体、ChrX 单体最常见,Chr22、Chr21、Chr18 三体次之;孕中期染色体非整倍体以 Chr18 三体、ChrX 单体最常见,Chr16、Chr21、Chr22 三体次之。孕早期各染色体异常检出率略高于孕中期。

3.4 染色体结构异常与年龄的关系 GU 等^[21]研究表明孕妇年龄为染色体结构异常的高危因素,随着年龄的增大,卵母细胞在减数分裂及有丝分裂过程中错误分离和复制的风险增高,发生胚胎染色体异常导致流产的风险增大^[22]。BAI 等^[23]等研究表明,致病性染色体异常的发病率有年龄依赖性的增加,尤其是在 ≥ 35 岁的人群,胎儿染色体异常的风险随着母亲年龄的增加而增加。本研究中, < 30 岁组异常检出率为 48.02%, $30 \sim < 35$ 岁组异常检出率为 57.35%, ≥ 35 岁组异常检出率为 62.96%,且 < 30 岁组与 ≥ 35 岁组的染色体异常检出率比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。提示 ≥ 35 岁患者胎儿染色体异常的发生率更高,可见年龄是染色异常高危因素^[24],不排除父亲的年龄与染色异常有关^[25]。该结果与夏政怡等^[19]的研

究结果不同,这种差异的原因可能与纳入人群或样本量不足有关。

综上所述,对 POC 进行 CNV-seq 及 STR 检测可深入探寻胚胎停滞发育的原因,评估下次妊娠的复发风险,为遗传咨询和生殖规划提供有价值的信息。年龄是染色异常有关,随着年龄的增加,染色体异常风险亦增加,而孕周与年龄相反,孕周的增加,染色体异常导致胚胎停滞发育的风险逐渐减低。

参考文献

- [1] WANG Y, ZHOU R, JIANG L L, et al. Identification of chromosomal abnormalities in early pregnancy loss using a high-throughput ligation-dependent probe amplification-based assay[J]. J Mol Diagn, 2021, 23(1): 38-45.
- [2] RAO H H, ZHANG H Y, ZOU Y Y, et al. Analysis of chromosomal structural variations in patients with recurrent spontaneous abortion using optical genome mapping[J]. Front Genet, 2023, 14: 1248755.
- [3] LUO S Q, CHEN X Y, YAN T Z, et al. Application of copy number variation sequencing in genetic analysis of miscarriages in early and middle pregnancy[J]. Cytogenet Genome Res, 2020, 160(11/12): 634-642.
- [4] 中华预防医学会出生缺陷预防与控制专业委员会, 中国优生科学协会基因诊断与精准医学分会, 胡婷, 等. 拷贝数变异检测在产前诊断中的应用指南[J]. 中华医学遗传学杂志, 2020, 37(9): 909-917.
- [5] 自然流产诊治中国专家共识编写组. 自然流产诊治中国专家共识(2020 年版)[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2020, 36(11): 1082-1090.
- [6] RIGGS E R, ANDERSEN E F, CHERRY A M, et al. Technical standards for the interpretation and reporting of constitutional copy-number variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) and the Clinical Genome Resource (ClinGen) [J]. Genet Med, 2021, 23(11): 2230.
- [7] XUE H L, GUO Q, YU A L, et al. Genetic analysis of chorionic villus tissues in early missed abortions[J]. Sci Rep, 2023, 13(1): 21719.
- [8] CHEN L, WANG L, TANG F, et al. Copy number variation sequencing combined with quantitative fluorescence polymerase chain reaction in clinical application of pregnancy loss[J]. J Assist Reprod Genet, 2021, 38(9): 2397-2404.
- [9] MASSALSKA D, OZDARSKA K, ROSZKOWSKI T, et al. Distribution of diandric and digynic triploidy depending on gestational age[J]. J Assist Reprod Genet, 2021, 38(9): 2391-2395.
- [10] WU H M, HUANG Q Y, ZHANG X, et al. Analysis of genomic copy number variation in miscarriages during early and middle pregnancy[J]. Front Genet, 2021, 12: 732419.
- [11] DAI Y F, WU X Q, HUANG H L, et al. Experience of copy number variation sequencing applied in spontaneous abortion[J]. BMC Med Genomics, 2024, 17(1): 15.
- [12] VIOTTI M. Preimplantation genetic testing for chromosomal abnormalities: aneuploidy, mosaicism, and structural rearrangements[J]. Genes (Basel), 2020, 11(6): 602.
- [13] BISWAS J, DASGUPTA S, DATTA (下转第 3580 页)

• 综述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.23.029

KCNE 单核苷酸多态性与心血管疾病及内耳疾病的相关性研究*

杨咏琪^{1,2}, 王丽媛¹, 褚田青¹, 刘好华¹ 综述, 胡斌^{1△} 审校

1. 赣南医科大学心脑血管疾病防治教育部重点实验室, 江西赣州 341000;

2. 福建省三明市第二医院检验科, 福建三明 366000

摘要: KCNE 辅助亚基参与调控多种电压门控钾离子通道, 对维持机体正常的生理功能十分重要。目前许多研究显示, KCNE 家族的单核苷酸多态性(SNP)与心血管疾病和内耳疾病的发生密切相关, 但由于其复杂的遗传机制及其易受到地域、种族和个体差异等的影响, 还需对 KCNE SNP 与疾病易感性之间的相关性及其遗传规律进行探索, 以探讨 KCNE SNP 作为诊断某些疾病的潜在生物标志物的可能。故该文主要就 KCNE SNP 与心血管疾病和内耳疾病之间相关性的研究进展进行综述, 旨在为疾病的预防及治疗提供理论依据。

关键词: KCNE; 单核苷酸多态性; 心房颤动; 长 QT 综合征; 梅尼埃病

中图法分类号: R394.3

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2024)23-3576-05

Correlation between KCNE single nucleotide polymorphisms and cardiovascular diseases*

YANG Yongqi^{1,2}, WANG Liyuan¹, CHU Tianqing¹, LIU Haohua¹, HU Bin^{1△}

1. Key Laboratory of Prevention and Treatment of Cardiovascular and Cerebrovascular Diseases of Ministry of Education, Gannan Medical University, Ganzhou, Jiangxi

341000, China; 2. Department of Laboratory, the Second Hospital of Sanming, Sanming, Fujian 366000, China

Abstract: KCNE auxiliary subunits are involved in the regulation of various voltage-gated potassium channels, which are important for maintaining normal physiological functions of the body. Current studies have shown that single nucleotide polymorphisms (SNP) in the KCNE family are closely related to the occurrence of cardiovascular and inner ear diseases, and due to its complex genetic mechanism and its susceptibility to geographical, racial and individual differences, it is necessary to explore the correlation of KCNE SNPs and susceptibility to diseases with the genetic pattern, in order to explore the possibility that the KCNE SNPs may serve as a potential biomarker for the diagnosis of certain diseases. KCNE SNPs may be potential biomarkers for diagnosing some diseases. This article summarizes the research progress on the correlation of KCNE SNP with cardiovascular diseases and inner ear diseases, aiming to provide a theoretical basis for disease prevention and treatment.

Key words: KCNE; single nucleotide polymorphisms; atrial fibrillation; long QT syndrome; Meniere's disease

单核苷酸多态性(SNP)是指染色体 DNA 序列的某个位点上单个碱基的多态性, 如果一个群体中存在 2 种以上等位基因并且最低基因频率 $\geq 1\%$, 即可认为该位点具有 SNP。SNP 数量多且分布广, 是最常见的一种人类基因多态性, 占有已知基因多态性的 90% 以上, 因此在群体遗传学、基因和疾病相关性等研究中被广泛应用^[1]。

KCNE SNP 可影响自身产物的表达和结构功能, 从而影响多种疾病的发生、发展。然而, 目前关于 KCNE 基因 SNPs 位点的具体功能尚不十分清楚, 与心房颤动(AF)等疾病相关性的研究结果也并不一致, 其可能与种族、地区等因素有重要关联。因此, 了解 KCNE 基因的结构、功能及 SNP 位点, 研究 KCNE

基因 SNPs 与心血管疾病及内耳疾病的相关性, 分析不同研究中结果不一致的原因, 可为疾病的发病机制及防治提供新的线索和思路。

1 KCNE 亚基家族

KCNE 基因家族目前已发现有 5 种基因型, 编码的已知蛋白序列最短为 103 aa(hKCNE3), 最长为 170 aa(hKCNE4), 其基因结构和编码产物功能相近。KCNE1、KCNE2、KCNE3、KCNE4、KCNE5 基因分别编码蛋白 Mink、MiRP1、MiRP2、MiRP3、MiRP4, 均为单跨膜结构蛋白, 分为 N 端胞外区、跨膜区、C 端胞浆区 3 部分^[2]。

KCNE 基因家族的第一个成员 KCNE1 基因(Mink 蛋白), 最初从大鼠肾脏中克隆得到^[3]。人类

* 基金项目: 江西省教育厅科学技术研究项目(GJJ2201447)。

△ 通信作者, E-mail: hbgly@gmu.edu.cn。

网络首发 [http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1167.R.20241101.1014.002.html\(2024-11-01\)](http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1167.R.20241101.1014.002.html(2024-11-01))