

• 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: hbggy@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))

KCNE1 基因定位在染色体 21q22.1-22.2, 跨度约 390 bp, 编码 130 个氨基酸。KCNE1 基因编码的 Mink 蛋白与 KCNQ1 基因相互作用产生缓慢激活的延迟整流钾电流 (IKs), 是心肌细胞动作电位 3 相复极期的重要电流^[3]。

KCNE2 基因位于人染色体 21q22.1 上, 其编码蛋白 MiRP1 由 123 个氨基酸残基组成, 与 Mink 蛋白序列有 45% 的同源性和 27% 的一致性, 主要在心脏及骨骼肌中表达。KCNE2 可结合 hERG、KCNQ1、Kv4.2、Kv4.3、HCN 和 Kv1.5 等通道, 并调节其门控动力学和电压依赖性, 影响快速激活的延迟整流钾电流 (IKr)、IKs 及瞬时外向钾电流 (Ito), 进而使动作电位时程发生相应的改变^[4]。

KCNE3 基因位于染色体 11q13-14 上, 其编码蛋白 MiRP2 由 103 个氨基酸组成, 主要分布在骨骼肌、肾脏和小肠, 在心肌中表达较弱。KCNE3 基因与 α 亚基 KCNQ1 共同组装形成钾离子通道, 对钾离子和氯离子的分泌具有重要作用, 且这种作用具有电压依赖性。此外, KCNE3 基因的突变与心律失常和内耳疾病等有关^[5]。

KCNE4 基因位于染色体 2q35-36 上, 与 KCNE1 有 38% 的一致性, 其编码蛋白 MiRP3 长度为 170 aa, 主要在心脏、骨骼肌、肾脏高表达。KCNE4 与许多 Kv 通道相互作用, 可改变其生物物理特性, 除 Kv7.4 外, 大多数 KCNE4 基因抑制通道活性。此外, KCNE4 基因还可与 Kv1.3 结合, 改变通道的活性和膜表达^[6]。

KCNE5 基因位于 Xq22.3 上, 其编码蛋白 MiRP4 长度为 142 个氨基酸, 主要在心脏、骨骼肌、脑、脊髓和胎盘中表达。MiRP4 起初被称之为 KCNE1 样基因, 由 142 个氨基酸组成, 其与 Mink 蛋白有 56% 的同源性。多个 KCNE5 基因突变体与 AF 或 Brugada 综合征 (BrS) 相关, 不同的离子通道被不同的 KCNE5 基因突变体所调控, 包括 Kv7.1 和 Kv4 通道。此外, KCNE5 蛋白与 Kv2.1 蛋白在异源表达系统中存在相互作用, 且在不改变动力学参数的情况下能抑制 Kv2.1 的电流密度^[7]。

KCNE 基因辅助亚基具有调节多种 Kv α 亚基的能力, 且许多 Kv α 亚基可以被不同 KCNE 基因辅助亚基调控。例如, 人类 KCNE 基因家族的 5 个成员都可以调节 KCNQ1 α 亚基, 产生不同功能特性的电流^[4]。KCNE 基因家族的序列改变可能会导致辅助亚基结构和功能受损, 致使机体电解质紊乱及神经系统功能紊乱等, 从而引起各种疾病。

2 KCNE SNP 与心血管疾病

2.1 KCNE SNP 与 AF

众所周知, AF 是临床最常见的一种快速型心律失常, 同时也是缺血性卒中的主要危险因素, 有着极高的发病率和病死率^[8]。随着分子心脏病学的飞速发展, 探讨编码离子通道蛋白基因的突变成为挖掘 AF 等疾病发病机制的焦点^[9]。研究表明, 钾离子通道功能缺失基因突变可导致心房动作

电位延长, 与早期后除极和 AF 有关, 这类基因的突变很可能与疾病存在因果关系或与疾病的易感性相关^[10]。IKs 和 IKr 是心肌细胞复极化的主要电流, 与 AF 的发生密切相关, 不同的 KCNE 成员对 IKs 与 IKr 产生的影响各不相同。KCNE 家族成员的变异可能会改变 IKs 和 IKr 电流密度或通道动力学特征, 影响动作电位时程和有效不应期, 最终触发或抑制 AF 的发生^[11]。

人 Mink 蛋白是 IKs 钾离子通道的 β 亚基, 参与心房复极, 在心脏细胞电生理中发挥作用。LAI 等^[12]发现在持续性 AF 患者的心房组织中, Mink 信使 RNA (mRNA) 的表达显著增加, 表明 KCNE1 基因可能是评估 AF 风险有前景的生物标志物。目前, KCNE1 基因已定位了许多与 AF 有相关性的 SNP 位点, rs1805127 就是其中一个重要的位点。rs1805127 位于 KCNE1 基因的第 3 外显子 21 号染色体长臂 2 区 2 带上, 其能产生 A/A、A/G、G/G 3 种基因型, 导致 Mink 肽第 38 位密码子上的甘氨酸/丝氨酸转换 (minkS38G, 丝氨酸转变为甘氨酸, 因在染色体呈反向排列, 也有学者写成 G38S)^[13]。

近二十年来, 越来越多的研究表明, rs1805127 位点可能与 AF 的发生相关, 因 G38S 变异可使 KCNQ1 在细胞膜表面的表达减少, IKs 电流下降, 从而影响细胞动作电位的复极期电流, 最终延长细胞动作电位, 促使 AF 的发生。秦勉等^[11]、陆滔滔等^[14]研究发现, KCNE1 基因 rs1805127 位点的 AA 基因型为 AF 的保护因子, 且 AF 组 G 等位基因分布频率明显高于对照组, 且经多因素 Logistic 回归矫正混杂因素后发现携带 G 等位基因增加了 AF 的患病风险, 因此可以认为 G 等位基因是 AF 的遗传易感因素。此外, LI 等^[15]和沈路加等^[16]也证实了 KCNE1 基因 rs1805127 位点多态性和 AF 的发生具有相关性, 且其可作为诊断 AF 的重要生物标志物。值得注意的是, 在一些相关研究中该基因多态性与 AF 的相关性并未得到证实, 可能受到样本量、人类种群、地域差异等因素影响。苗海军^[17]在新疆维吾尔族人群中发现 AF 组 G 等位基因分布频率明显高于窦性心律组, 但在汉族人群中却未发现这一差异; 戴小策^[18]研究表明, KCNE1 G38S 基因多态性与 AF 发生易感性分析显示在白种人和黄种人中同样存在关联, 且白种人比黄种人的相对风险度更高。马克娟^[19]通过采取大样本病例对照研究, 排除了 KCNE1 G38S 基因与 AF 的相关性。楼盛等^[20]通过对 111 例 AF 患者 (病例组) 及 101 例健康者 (对照组) 的一项研究发现, 病例组与对照组间 KCNE1 G38S 基因的 3 种基因型频率 (A/A、A/G、G/G) 及 A、G 等位基因频率存在一定差异, 但无显著性; 各 AF 亚组间比较也无显著差异; 病例组各基因型间的校正 QT 间期值也无显著差异, KCNE1 G38S 基因在 AF 患者中占一定优势, 但与对照组相比无显著差别。以上结果提示了不同地区、不同种族间该位点多态性与 AF 的相关性存在一定的差

异,人群种族及地区可能是其影响因素。

除 KCNE1 基因之外,研究人员对其他 KCNE 多态性也进行了研究分析。家族性 AF 患者中也存在 KCNE3 基因 A158G 多态性改变,其基因发生了突变导致编码的 MiRP2 钾离子通道第 53 位的氨基酸精氨酸变成了组氨酸,这也有可能是 AF 的家族遗传标志。

2.2 KCNE SNP 与长 QT 综合征(LQTS) LQTS 是一种临床上常见的遗传性离子通道病,表现为心悸、晕厥且易发生恶性室性心律失常,甚至造成心源性猝死。LQTS 以孟德尔方式分离,包括常染色体显性遗传模式的 Romano-Ward 综合征和罕见的常染色体隐性遗传模式的 Jervell-Lange-Nielsen 综合征(JLNS)。JLNS 主要的临床特征为先天性重度感音神经性耳聋,QT 间期明显延长,导致严重的室性心律失常以高风险的心源性猝死,目前发现的主要致病基因为 KCNQ1 和(或)KCNE1^[21]。LQTS 至少有 16 个不同基因的变异与心室复极的异常延长有关^[22]。有研究者通过二代测序,在 KCNE1 基因(D76N 和 D85N)中发现了与药物诱导的 LQTS 相关的罕见基因突变^[23]。此外,OHNO 等^[24]在 485 例日本 LQTS 患者中鉴定出 3 种 KCNE3 基因突变体,其中 1 种突变体通过与 KCNQ1 基因相互作用显著降低了电流。因此,KCNE3 SNP 可能影响 Kv4.3 电流并延长 QT 间期。

2.3 KCNE SNP 与 BrS BrS 是与离子通道基因突变相关的一种遗传性心脏离子通道病,主要表现为心电图右胸(V1~V3)导联 J 点抬高伴 ST 段穹窿样抬高,临床特征表现为患者可能发生多形性室性心动过速和心室颤动,引起晕厥,甚至心脏性猝死^[25]。BrS 的基因编码钠离子通道、钙离子通道和钾离子通道,基因的致病突变会影响相应的离子通道功能,致使内向钠电流或钙电流降低,外向钾电流增加,最终导致 BrS 的发生。KCNE3 基因在人类心脏中调节 Ito 的功能,KCNE3 基因的突变可能是 BrS 发生的基础。NAKAJIMA 等^[26]在连续 40 例 BrS 患者中发现 KCNE3 T4A 基因突变,该基因突变与心电图表型共分离。因此,KCNE3 SNP 可能在该综合征中起重要作用。

2.4 KCNE SNP 与慢性心力衰竭(CHF) CHF 是一种常见的预后不良的循环系统疾病,其发病率高,属于大多数器质性心脏病的终末阶段,是各种心脏结构或功能及(或)射血分数降低而引起的一组综合征。有研究显示,在 QT 间期延长的 CHF 患者的心肌组织中 KCNE1 基因的表达明显增多^[27]。FATINI 等^[28]对 323 例 CHF 患者和 197 例年龄、性别相匹配的健康对照者进行了基因分型,发现 KCNE1 S38G 基因与白种人 CHF 相关。方舒^[29]的一项研究发现,新疆维吾尔族 CHF 患者中 KCNE1 G38S 基因携带 G 等位基因频率高于非 CHF 的患者($P < 0.05$);左室舒张末径增加、QRS 波时限延长、男性、冠心病、糖

尿病均是 CHF 的危险因素,携带 AG 基因型发生 CHF 的风险小。因此,携带 AG 基因型可能是发生 CHF 的保护因素。

2.5 KCNE SNP 与冠心病(CAHD) CAHD 是指冠状动脉粥样硬化导致的心肌缺血、缺氧而引起的心脏病,是心血管疾病中常见的多发病。马月华等^[30]通过对 KCNE2 基因 rs9305548 多态性与汉族人群 CAHD 遗传易感性的研究中发现 KCNE2 基因 rs9305548 可能与 CAHD 遗传易感相关。除此之外,也有研究发现 KCNE2 SNP rs74315448 或许与沃-帕-怀综合征相关^[31]。

2.6 KCNE SNP 与急性冠脉综合征(ACS) ACS 是由于冠状动脉部分循环急性灌注减少所致,包括不稳定型心绞痛和非 ST 段和 ST 段抬高型心肌梗死。PALMER 等^[32]的一项研究表明,KCNE5 的一个常见 SNP 位点 rs697829 与 ACS 患者的心电图测量和生存之间存在关联。因此,KCNE5 基因的 rs697829 多态性可能是 ACS 患者预后不良的标志。

3 KCNE SNP 与其他疾病

KCNE SNP 除了在心血管疾病中起着重要的作用外,在特发性内耳疾病中也有影响。梅尼埃病(MD)是一种特发性内耳疾病,以耳鸣、眩晕、感音神经性耳聋三联征为特征。大约 90% 的 MD 患者是散发的,其余 10% 的 MD 病例是遗传性的。尽管散发型和遗传型 MD 的发病基础尚不明确,但它很可能受多种因素影响,其中一个因素是遗传倾向。

KCNE1 基因在人耳蜗中表达,KCNE3 基因在内耳内淋巴囊上皮细胞中表达;因此,KCNE1 基因和 KCNE3 基因可能在维持内耳淋巴循环的稳定中起着非常重要的作用。KCNE1 基因突变与 LQTS 有关,约 30% 的 LQTS 患者伴有先天性耳聋,进而推测 KCNE1 基因在内耳钾离子调节中发挥重要作用。早在 2005 年,DOI 等^[33]研究发现在日本人群中 KCNE1 基因的 112 G/A SNP 和 KCNE3 基因的 198 T/C SNP 可以增加 MD 的易感性。在 2011 年,SAND 等^[34]在耳鸣患者中发现了 KCNE3 等位基因突变。然而在 2010 年,CAMPBELL 等^[35]在美国的一组高加索人 MD 患者中重复了 DOI 等^[33]报道的关联,并未得出一致的结论。2012 年,HIETIKKO 等^[36]在芬兰的一组高加索 MD 患者中重复了这项研究,结果表明 KCNE1 基因中的变异体 rs1805127 与 MD 相关,而 KCNE3 基因中的变异体 rs2270676 与 MD 无关。DAI 等^[37]将中国 MD 患者分为家族性 MD(FMD)组和散发性 MD(SMD)组进行比较,并进一步与健康对照组进行比较,发现 KCNE1 和 KCNE3 基因突变的 SNPs 在 SMD 和 FMD 组间均存在差异($P < 0.05$)。KCNE3 基因多态性是 FMD 发病的关键,而 KCNE1 对 SMD 的发病更为重要,但具体的机制仍需更深入的研究加以验证。以上研究结果表明,KCNE1 和 KCNE3 基因的遗传变异与 MD 发病风险的相关性可能存在种族差异。LI 等^[38]通过对 KCNE1 和 KC-

NE3 基因的遗传变异与 MD 发病风险的相关性进行了 Meta 分析,以分析 MD 危险因素与 KCNE 基因中的 2 个变异体 (KCNE1 rs1805127 和 KCNE3 rs2270676) 之间的关系,结果表明 KCNE1 rs1805127 和 KCNE3 rs2270676 均与 MD 无显著关联 ($P > 0.05$),但进一步进行亚组分析发现, KCNE1 rs1805127 和 KCNE3 rs2270676 的正常表达在亚洲 MD 患者中起保护作用,而在高加索人中不起保护作用。KCNE1 和 KCNE3 基因突变对 MD 造成的风险受到其他基因和环境的极大影响。SNP 可能源于种族混合导致的人群分层,结果的差异可能是因为 MD 病例组和对照组来自两个或多个种族。

4 小结与展望

钾离子通道基因的突变和多态性可对人类病理生理产生显著影响,如体液稳态、神经信号传导和肌肉收缩等。KCNE SNP 可能与多种心血管疾病及内耳疾病的发生发展有关,但由于疾病复杂的遗传机制且同时受种族、地域、个体、研究样本量、多个基因位点以及研究设计方案等差异的影响,近年来对 KCNE 基因家族 SNP 与多种疾病的关联性研究的结论尚不一致,甚至相反。随着基因检测技术的发展,未来还需开展大样本量、多地区、多临床特征、多中心的前瞻性研究和更大规模的对照性试验来进一步验证 KCNE SNP 与疾病易感性之间的相关性及遗传规律。KCNE SNP 可作为诊断某些疾病的潜在生物标志物,随着技术进步以及研究的不断深入,其与疾病的关联性将进一步明确,可为临床疾病的诊疗和判断提供科学依据及新的思路。

参考文献

- [1] WU K, KONG F, ZHANG J, et al. Recent progress in single-nucleotide polymorphism biosensors [J]. Biosensors (Basel), 2023, 13(9): 864.
- [2] CRUMP S M, ABBOTT G W. Arrhythmogenic KCNE gene variants: current knowledge and future challenges [J]. Front Genet, 2014, 5: 3.
- [3] LI Y Y, WANG L S, LU X Z. Mink S38G gene polymorphism and atrial fibrillation in the Chinese population: a Meta-analysis of 1871 participants [J]. ScientificWorld-Journal, 2014, 2014: 768681.
- [4] ABBOTT G W. The KCNE2 K^+ Channel regulatory subunit: Ubiquitous influence, complex pathobiology [J]. Gene, 2015, 569(2): 162-172.
- [5] BARRO-SORIA R, PEREZ M E, LARSSON H P. KCNE3 acts by promoting voltage sensor activation in KCNQ1 [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2015, 112(52): E7286-E7292.
- [6] SOLÉ L, SASTRE D, COLOMER-MOLERA M, et al. Functional consequences of the variable stoichiometry of the Kv1.3-KCNE4 complex [J]. Cells, 2020, 9(5): 1128.
- [7] DAVID J P, LISEWSKI U, CRUMP S M, et al. Deletion in mice of X-linked, brugada syndrome-and atrial fibrillation-associated Kcne5 augments ventricular K(V) currents and predisposes to ventricular arrhythmia [J]. FASEB J, 2019, 33(2): 2537-2552.
- [8] LIPPI G, SANCHIS-GOMAR F, CERVELLIN G. Global epidemiology of atrial fibrillation: an increasing epidemic and public health challenge [J]. Int J Stroke, 2021, 16(2): 217-221.
- [9] CAMPBELL H M, WEHRENS X H T. Genetics of atrial fibrillation: an update [J]. Curr Opin Cardiol, 2018, 33(3): 304-310.
- [10] JIANG Y F, CHEN M, ZHANG N N, et al. Association between KCNE1 G38S gene polymorphism and risk of atrial fibrillation: a PRISMA-compliant Meta-analysis [J]. Medicine (Baltimore), 2017, 96(25): e7253.
- [11] 秦勉, 陶进孺, 刘宗军, 等. 钾离子通道 β 亚基 KCNE 家族基因多态性与心房颤动易感性的相关性研究 [J]. 中华医学杂志, 2022, 102(38): 3026-3032.
- [12] LAI L P, SU M J, LIN J L, et al. Changes in the mRNA levels of delayed rectifier potassium channels in human atrial fibrillation [J]. Cardiology, 1999, 92(4): 248-255.
- [13] 马晓芸. 钾离子通道 β 亚单位 KCNE1-G38S 基因多态性与新疆哈萨克族心房颤动的相关性 [D]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2012.
- [14] 陆滔滔, 王琪瑶, 谈颖, 等. KCNE1 基因 rs1805127 多态性与心房颤动的关联性 [J]. 安徽医科大学学报, 2018, 53(2): 251-253.
- [15] LI L, SHEN C, YAO Z H, et al. Genetic variants of potassium voltage-gated channel genes (KCNQ1, KCNH2, and KCNE1) affected the risk of atrial fibrillation in elderly patients [J]. Genet Test Mol Biomarkers, 2015, 19(7): 359-365.
- [16] 沈路加, 冯旭, 潘天华, 等. 广西壮族人群 KCNE1 基因多态性与心房颤动的关系研究 [J]. 广西医科大学学报, 2020, 37(12): 2226-2229.
- [17] 苗海军. 新疆维、汉民族老年人房颤流行病学调查及 KCNE 基因多态性与房颤的关联研究 [D]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2013.
- [18] 戴小策. 钾离子通道基因多态性与房颤关联性研究的 Meta 分析和系统评价 [D]. 杭州: 浙江中医药大学, 2020.
- [19] 马克娟. KCNE 基因家族单核苷酸多态性与心房颤动的关联研究及 KCNE4(E145D) 的电生理功能研究 [D]. 北京: 中国协和医科大学, 2008.
- [20] 楼盛, 陆林, 吴立群, 等. 心肌钾离子通道 β 亚单位基因 KCNE1 多态 S38G 与心房颤动的关系 [J]. 诊断学理论与实践, 2006, 5(5): 415-418.
- [21] AMENDOLA L M, DORSCHNER M O, ROBERTSON P D, et al. Actionable exomic incidental findings in 6503 participants: challenges of variant classification [J]. Genome Res, 2015, 25(3): 305-315.
- [22] GRÜNERT S C, BODI I, ODENING K E. Possible mechanisms for sensorineural hearing loss and deafness in patients with propionic acidemia [J]. Orphanet J Rare Dis, 2017, 12(1): 30.
- [23] KAPPLINGER J D, TESTER D J, SALISBURY B A, et al. Spectrum and prevalence of mutations from the first 2,500 consecutive unrelated patients referred for the FAMILION long QT syndrome genetic test [J]. Heart

Rhythm, 2009, 6(9): 1297-1303.

[24] OHNO S, TOYODA F, ZANKOV D P, et al. Novel KCNE3 mutation reduces repolarizing potassium current and associated with long QT syndrome[J]. Hum Mutat, 2009, 30(4): 557-563.

[25] BRUGADA J, CAMPUZANO O, ARBELO E, et al. Present status of brugada syndrome: JACC state-of-the-art review[J]. J Am Coll Cardiol, 2018, 72(9): 1046-1059.

[26] NAKAJIMA T D H, WU J, KANEKO Y, et al. KCNE3 T4A as the genetic basis of Brugada-pattern electrocardiogram[J]. Circ J, 2012, 76(12): 2763-2772.

[27] WATANABE E, YASUI K J, KAMIYA K, et al. Upregulation of KCNE1 induces QT interval prolongation in patients with chronic heart failure[J]. Circ J, 2007, 71(4): 471-478.

[28] FATINI C, STICCHI E, MARCUCCI R, et al. S38G single-nucleotide polymorphism at the KCNE1 locus is associated with heart failure[J]. Heart Rhythm, 2010, 7(3): 363-367.

[29] 方舒. KCNE1 基因 G38S 多态性与新疆维吾尔族慢性心力衰竭的相关性研究[D]. 石河子: 石河子大学, 2017.

[30] 马月华, 陈杰, 钟剑锋, 等. KCNE2 基因 rs9305548 多态位点与冠心病遗传易感性的关系[J]. 广东医学院学报, 2015, 33(1): 14-17.

[31] BOWLES N E, JOU C J, ARRINGTON C B, et al. Exome analysis of a family with Wolff-Parkinson-White syndrome identifies a novel disease locus[J]. Am J Med Genet A, 2015, 167A(12): 2975-2984.

[32] PALMER B R, FRAMPTON C M, SKELTON L, et al. KCNE5 polymorphism rs697829 is associated with QT interval and survival in acute coronary syndromes patients[J]. J Cardiovasc Electrophysiol, 2012, 23(3): 319-324.

[33] DOI K, SATO T, KURAMASU T, et al. Ménière's disease is associated with single nucleotide polymorphisms in the human potassium channel genes, KCNE1 and KCNE3[J]. ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec, 2005, 67(5): 289-293.

[34] SAND P G, LANGGUTH B, KLEINJUNG T. Deep sequencing of the voltage-gated potassium channel subunit KCNE3 gene in chronic tinnitus[J]. Behav Brain Funct, 2011, 7: 39.

[35] CAMPBELL C A, DELLA S C C, MEYER N C, et al. Polymorphisms in KCNE1 or KCNE3 are not associated with Meniere disease in the Caucasian population[J]. Am J Med Genet A, 2010, 152A(1): 67-74.

[36] HIETIKKO E, KOTIMÄKI J, OKULOFF A, et al. A replication study on proposed candidate genes in Ménière's disease, and a review of the current status of genetic studies[J]. Int J Audiol, 2012, 51(11): 841-845.

[37] DAI Q 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.

[38] LI Y J, JIN Z G, XU X R. Variants in the KCNE1 or KCNE3 gene and risk of Ménière's disease: a Meta-analysis[J]. J Vestib Res, 2016, 25(5/6): 211-218.

(收稿日期: 2024-03-15 修回日期: 2024-06-25)

(上接第 3575 页)

M, et al. Effect of single-dose methotrexate injection to prevent neoplastic changes in high risk complete hydatidiform mole: a randomised control trial[J]. J Family Med Prim Care, 2022, 11(10): 6036-6041.

[14] DAUMOVÁ M, HADRAVSKÁ Š, PUTZOVÁ M, et al. Spontaneous abortion in the first trimester of pregnancy. Spontánní potrat v prvním trimestru gravidity[J]. Cesk Patol, 2023, 59(2): 60-63.

[15] 成艳, 马雯, 权秋宁, 等. DNA 无创产前检测及彩色多普勒超声检查在高危孕妇胎儿染色体异常筛查中的应用价值[J]. 检验医学与临床, 2024, 21(2): 217-220.

[16] WANG Y, CHENG Q, MENG L, et al. Clinical application of SNP array analysis in first-trimester pregnancy loss: a prospective study[J]. Clin Genet, 2017, 91(6): 849-858.

[17] 侯东霞, 侯丽青, 乌云塔娜, 等. 基于微阵列技术分析胚胎停育绒毛组织中的染色体异常[J]. 实用医学杂志, 2020, 36(19): 2655-2660.

[18] GENG Q, CUI X L, ZHANG Y Q, et al. Screening of triploid with low-coverage whole-genome sequencing by a single-nucleotide polymorphism-based test in miscarriage tissue[J]. J Assist Reprod Genet, 2019, 36(12): 2525-2531.

[19] 夏政怡, 周冉, 孟露露, 等. 染色体微阵列分析技术在偶发自然流产遗传学诊断中的应用[J]. 现代妇产科进展, 2022, 31(3): 191-195.

[20] DIMONA I, RIZOV M, GIRAGOSYAN S, et al. Molecular pathogenesis of spontaneous abortions-whole genome copy number analysis and expression of angiogenic factors[J]. Taiwan J Obstet Gynecol, 2020, 59(1): 99-104.

[21] GU C J, LI K R, LI R, et al. Chromosomal aneuploidy associated with clinical characteristics of pregnancy loss[J]. Front Genet, 2021, 12: 667697.

[22] 倪蓉, 梁健, 赵超, 等. CNV-seq 技术在自然流产遗传学诊断中的应用[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2021, 41(3): 424-427.

[23] BAI W, ZHANG Q, LIN Z, et al. Analysis of copy number variations and possible candidate genes in spontaneous abortion by copy number variation sequencing[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2023, 14: 1218793.

[24] TAMURA Y, SANTO M, ARAKI Y, et al. Chromosomal copy number analysis of products of conception by conventional karyotyping and next-generation sequencing[J]. Reprod Med Biol, 2021, 20(1): 71-75.

[25] YILDIRIM M E, KARAKUS S, KURTULGAN H K, et al. Polyploidy phenomenon as a cause of early miscarriages in abortion materials[J]. Balkan J Med Genet, 2023, 26(1): 5-10.

(收稿日期: 2024-03-03 修回日期: 2024-06-20)