doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2023.012.009

· 论著 ·

1 例 *KCNH2* 基因突变致长 QT 综合征病例分析

林舒嘉[1],陈顺[1],林秋萍[1],赵小佩[1],徐萌[1],贾佳[2],肖婷婷[1],侯翠兰[1],谢利剑[1,3](1.上海交通大学医学院附属儿童医院,上海　200062;2.上海生物信息技术研究中心,上海　201203;3.复旦大学附属金山医院,上海　201508)

[摘要]**目的**:探讨长 QT 综合征的致病基因及其基因突变与临床表型的相关性。**方法**:回顾分析 1 例可疑长 QT 综合征患儿的临床资料,并利用全外显子测序(WES)筛查可能导致长 QT 综合征的突变。利用致病性评分、遗传模式及 Sanger 测序验证突变。**结果**:基因检测结果提示患儿存在 *KCNH2* 基因 c.3100_3109delGACACGGAGC 杂合突变,各类预测软件提示该突变是有害突变。Alphafold 分析提示该突变会导致蛋白质截短。**结论**:*KCNH2* 基因 c.3100_3109delGACACGGAGC 杂合突变是本例患儿的致病突变,并且该突变可能影响了 KCNH2 蛋白的稳定性。

[关键词]长 QT 综合征;*KCNH2* 突变;全外显子测序;心源性猝死;生物信息学
[中图分类号]R725.4　　[文献标识码]A　　[文章编号]1672-108X(2023)12-0038-06

A Case of Long QT Syndrome Induced by *KCNH2* Mutation

Lin Shujia[1], Chen Shun[1], Lin Qiuping[1], Zhao Xiaopei[1], Xu Meng[1], Jia Jia[2], Xiao Tingting[1], Hou Cuilan[1], Xie Lijian[1,3](1. *Children's Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai* 200062, *China*; 2. *Shanghai Center for Bioinformation Technology, Shanghai* 201203, *China*; 3. *Jinshan Hospital, Fudan University, Shanghai* 201508, *China*)

[**Abstract**]**Objective**: To explore the pathogenic genes of long QT syndrome and the correlation between gene mutation and clinical phenotype. **Methods**: Clinical data of a child with suspected long QT syndrome were retrospectively analyzed, and whole exome sequencing (WES) was performed to screen the mutations that could lead to long QT syndrome. Pathogenicity scoring, genetic inheritance patterns and Sanger sequencing were used to validate the identified mutation. **Results**: Genetic testing revealed the heterozygous mutation in *KCNH2* gene c.3100_3109delGACACGGAGC. Various prediction software indicated that the mutation was deleterious. Alphafold analysis suggested that the mutation could lead to protein truncation. **Conclusion**: The heterozygous mutation c.3100_3109delGACACGGAGC in *KCNH2* gene is the pathogenic mutation in the child, which may affect the stability of the *KCNH2* protein.

[**Keywords**]long QT syndrome; *KCNH2* mutation; whole exon sequencing; sudden cardiac death; bioinformatics

心源性猝死是无心脏结构性病变的儿童和青少年死亡的主要原因之一,约占总人数的 40%[1-2]。长 QT 综合征(LQTS)是一种常染色体显性遗传性心血管疾病,发病率约为 1/2 500,其临床特点为 QT 间期延长、T 波改变、反复发作的晕厥及癫痫[3]。到目前为止,已有 7 个基因突变被证实与长 QT 综合征有明确联系,最常见的 3 个基因为 *KCNQ1*、*KCNH2* 及 *SCNA5*,分别为 1 型 LQTS(LQT1,30%~35%)、2 型 LQTS(LQT2,25%~40%)以及 3 型 LQTS(LQT3,5%~10%)[4-5]。这些基因都在离子通道的功能失调与维持心肌细胞动作电位及延迟去极化中起着关键作用[3]。

LQT2 占 LQTS 的 25%~40%,由 *KCNH2* 突变导致[3]。*KCNH2* 基因(又称为人类快速延迟性整流性钾通道基因,*hERG*)位于 7 号染色体,由 20 个外显子组成[6]。*KCNH2* 主要编码电压依赖性快速延迟整流钾通道(I_{Kr})的 α 亚通道 Kv11.1,4 个 Kv11.1 亚单位组成 1 个四聚体离子通道,主要负责心脏复极时的延迟整流钾电流[6]。心肌细胞内的快速延迟整流钾电流受 *KCNH2* 基因产物 Kv11.1α 及 Kv11.1b 亚单位及辅助亚基 MiRP1(KCNE2)调控[7]。*KCNH2* 的失功能突变(LOF)已被证实是导致 LQTS 发生的主要原因[8]。*KCNH2* 的 LOF 突变会减弱复极化时 I_{Kr} 的活动,继而延长动作电位间期,最终导致 QT 间期延长[9]。目前已有超过 500 个 *KCNH2* 突变被证实与 LQTS 有关。*KCNH2* 突变导致的 LQTS 根据分子机制不同可以分为 4 种类型:第一类是 *KCNH2* 编码的通道合成异常,第二类是突变干扰 Kv11.1 通道蛋白运输,第三类是 I_{kr} 门控特性受损,第四类是 I_{kr} 通道离子通透性异常[7,9]。目前已知疾病的严重程度与突变类型、突变的位置及离子通道功能紊乱的程度有关[3,10]。在临床上,LQTS 患者的一线用药是 β-肾上腺素受体拮

基金项目:国家自然科学基金项目,编号 82170518。
作者简介:林舒嘉(1996.07-),女,硕士,主要从事儿童心血管疾病研究,E-mail:linshujia96@163.com。
通信作者:谢利剑(1976.08-),男,博士,主任医师,主要从事儿童心血管疾病研究,E-mail:naijileix@aliyun.com。

抗剂[11]。然而,一旦患者没有及时接受治疗,其预后极差。近年来,随着对于由基因突变导致的心律失常的理解加深,基因层面的个体化治疗已被广泛应用[12]。但对于 *KCNH2* 突变的筛查还不全面。

本研究利用全外显子测序(WES)检测出 1 例患有 LQTS 的女童具有 *KCNH2* 基因杂合突变(NM_000238.3:c.3100_3109delGACACGGAGC)。同时,其母亲也携带有 *KCNH2* 杂合突变,并伴有 QT 间期延长。本研究结果表明,LQTS 的发生与 *KCNH2* 突变有关,并且应在未来的临床实践中对 *KCNH2* 突变进行筛选。

1 资料和方法

1.1 病例资料

本研究对象为一安徽籍家庭,包括父母及女儿共 3 人。先证者是 1 例 10 岁女性患儿,因“间断发作性晕厥 1 年余,发作两次”入院,初步诊断为 LQTS。心电图检查示 QT 间期延长,QTc = 474 mms。平素健康状况良好,无疾病史。患儿接受了相关药物治疗。

1.2 全外显子测序及突变的识别

采集所有受检者的外周血并使用全血基因组 DNA 抽提试剂盒[天根生化科技(北京)有限公司]提取受检者的基因组 DNA,1 μg DNA 用于建库。使用 Nimblegen SeqCap EZ Exome v3(罗氏)进行对患儿样本基因进行扩增,并且使用 Hiseq2500 平台测序,每个样本产生 2×100 bp 的末端测序数据,将测序结果与人类基因组 hg19 进行比对。测序完成后,使用自主研发的软件对数据进行过滤,使用 BWA-0.710 软件将数据与人类基因组数据库(GRCH37/hg19)进行比对。随后识别并过滤单核苷酸及插入缺失突变,利用千人基因组、ExAC、gnomAD、Clinvar(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar)、人类孟德尔遗传数据库(OMIM)、人类基因突变数据库(HGMD)以及我院的全外显子测序数据库进行注释。筛选出的突变根据美国医学遗传学与基因组学学会(ACMG)突变解读指南被分类为致病、可能致病、无义突变。随后使用 Provean、Mutation Taster 及 CADD 等软件预测候选基因的致病性。

1.3 Sanger 测序及数据分析

使用 Sanger 测序验证 *KCNH2* 突变。首先设计用于扩增跨越 *KCNH2* 基因突变片段的引物。用于扩增的引物序列如下,F:5′-TGGGAGTTCTTGGTCGGCTTGA-3′;R:5′-CAGCGTCATCTGCCTCTGTAGC-3′。PCR 产物使用 QIAquick kit 试剂盒(Qiagen, Germantown, MD USA)进行溶解及纯化。PCR 产物送苏州鸿迅生物科技有限公司进一步测序。

1.4 实时定量 PCR(RT-qPCR)

RT-qPCR 用于分析患儿及其父母的 mRNA 水平变化。250 μL 外周血用于提取总 RNA,使用 PrimeScript™ RT Master Mix(Takara,日本)对 1 μg RNA 进行逆转录反应得到模版 DNA(cDNA)。设计用于检测 *KCNH2* 突变对表达影响的引物。引物序列,F:5′-ACAAGGACGGAGCAGCCA-3′;R:5′-GCTCTTCTCGCAGTCCTCCATC-3′。RT-qPCR 的条件如下:95 ℃ 10 s,60 ℃ 30 s,扩增 40 个循环,最后 95 ℃ 10 s,65 ℃ 60 s,97 ℃ 1 s 做熔解曲线。

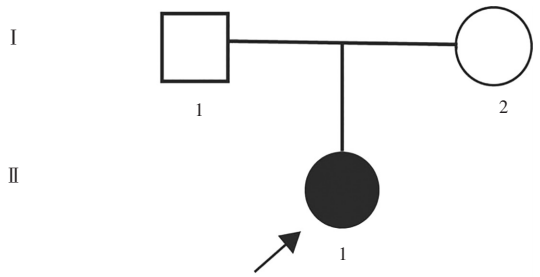
2 结果

2.1 先证者临床表型

先证者(图 1 中箭头所指)在 9 岁时,与同学玩闹戳伤眼睛后出现头晕、心悸、气促,持续 2~3 分钟后晕厥,表现为两眼上翻,牙关紧闭,呼之不应,持续 5 分钟后好转,意识清醒,醒后呕吐一次,为胃内容物。3 个月后,患儿上体育课后自觉全身发麻,四肢乏力,持续 2~3 分钟后晕厥,症状同前。当地医院 24 小时动态心电图检查提示:(1)QT 间期延长,平均 QTc 为 470~490 mms;(2)间歇性 V1 导联呈不完全性右束支阻滞图形;(3)偶发室性早搏(单发,插入性)。心脏超声未见异常。10 个月后患儿跑步后出现头晕、心悸,于我院就诊,心电图提示:(1)QT 间期延长,QTc 为 474 mms;(2)T 波改变(各导联 T 波钝),见图 2。患儿脑电图提示为异常脑电图,见图 3。颈动脉超声及运动耐力试验均无异常。患儿母亲的心电图也提示 QT 间期延长,QTc 456 mms,见图 4。根据患儿家族病史及心电图检查,患儿被诊断为 LQTS,给予心律平 150 mg/d 及普萘洛尔 60 mg/d 治疗。经治疗后,患儿症状得到明显改善未再次出现晕厥。

2.2 突变位点检测

先证者中共筛选出 18 546 个常见突变。剔除非编码及无义突变和预测为非致病性突变后,最终共筛选出 53 个基因中的 67 个突变。根据数据库及患儿临床表型分析,确定了单一基因中的单一突变,即 *KCNH2*(c.3100_3109delGACACGGAGC,图 5)。该突变导致 KCNH2 蛋白 1 034 位脯氨酸开始出现移码突变[*KCNH2*, p.(Pro1034Thrfs * 20)]。Mutation Taster 软件预测该突变为致病性且可能性为 1。Provean 软件预测评分为 -72.967 分,提示突变为“有害”。CADD 软件预测 Phread 分数为 33.0,也提示突变为“有害”。



方形代表男性,圆形代表女性,箭头所指为先证者

图 1 患儿家系图谱

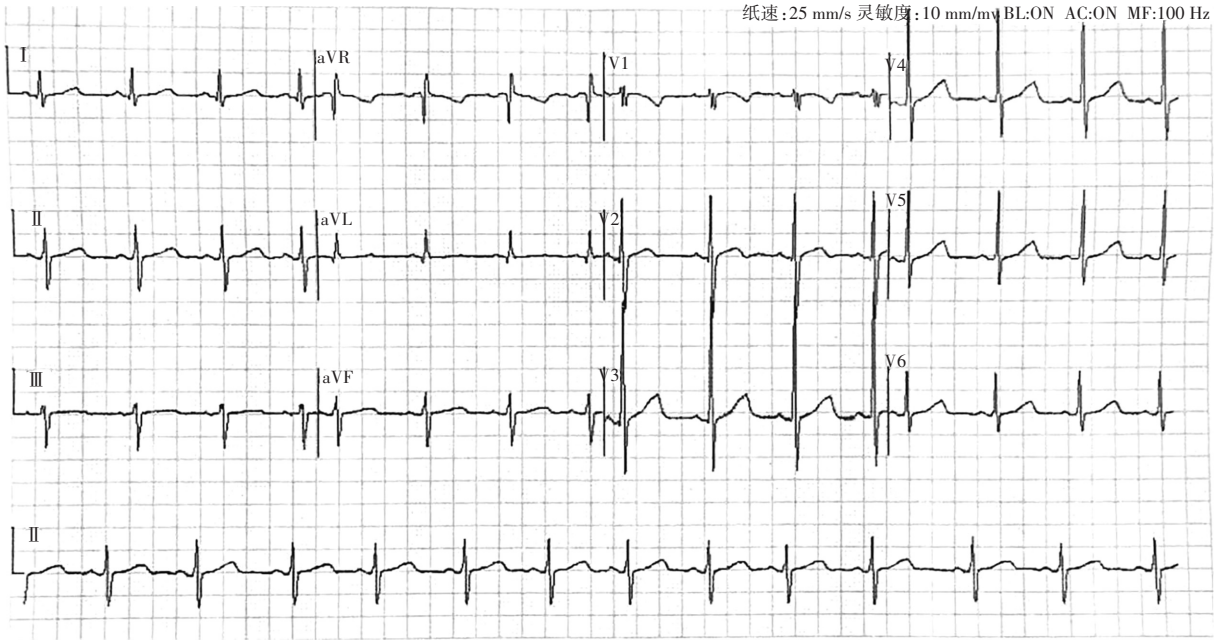


图 2　患儿心电图

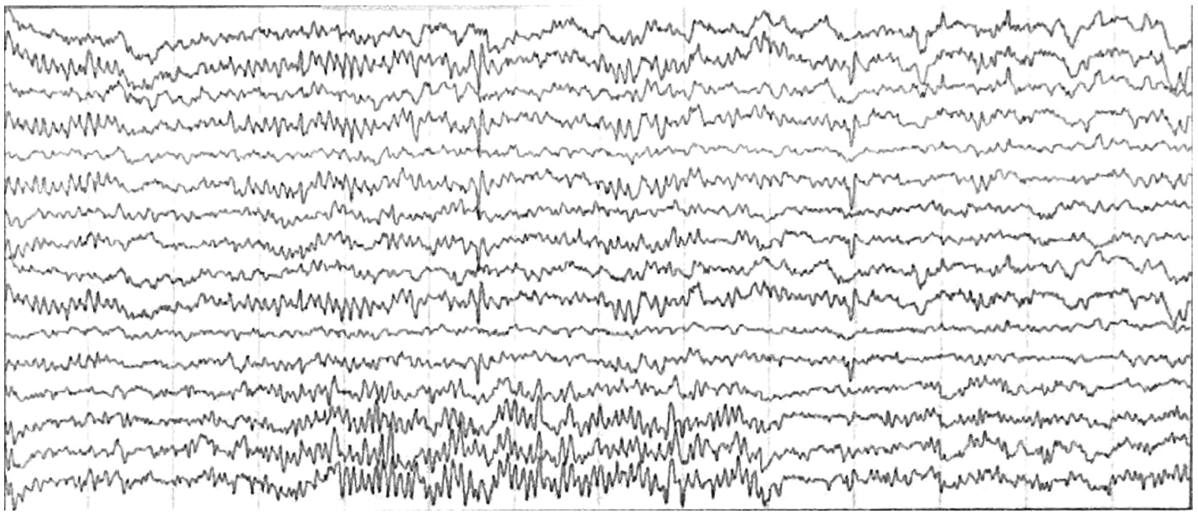


图 3　患儿脑电图

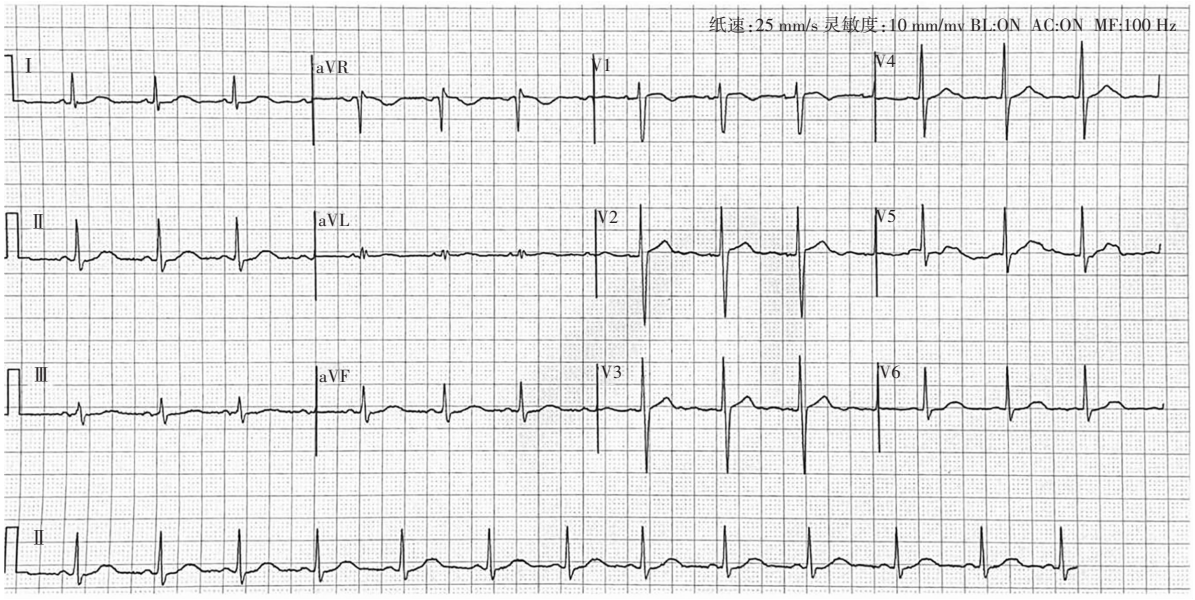


图 4　患儿母亲心电图

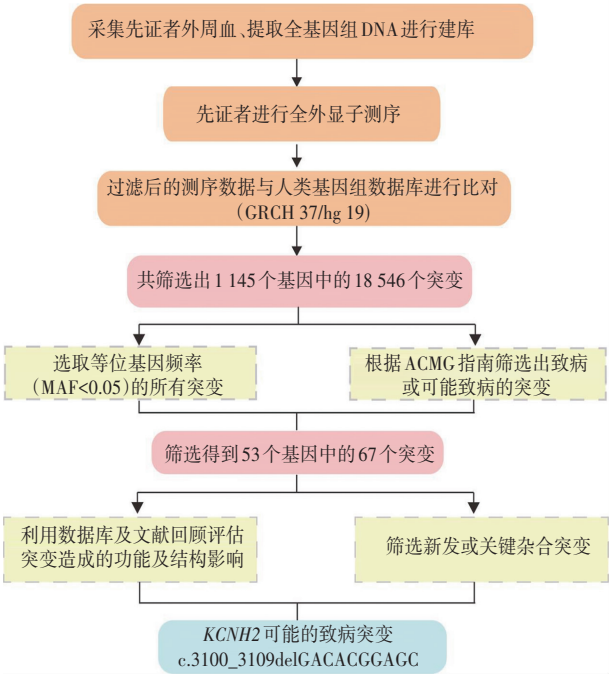


图 5　筛选可能的致病突变流程

2.3　Sanger 测序验证

根据筛选结果提示，患儿的移码突变位于 *KCNH2* 的第 13 号外显子。Sanger 测序证实患儿 *KCNH2* 的突变（图 6）。家系遗传筛查显示患儿的母亲也携带有 *KCNH2* 基因杂合突变（图 6）。进一步通过 RT-qPCR 验证 *KCNH2* mRNA 水平在该家系中的表达，结果表明 *KCNH2* 在患儿及其母亲体内的 mRNA 表达水平约是其父亲 mRNA 表达水平的 1/2（图 7）。移码突变[p.（Pro1034Thrfs＊20）]位于 KCNH2 蛋白 C 端的跨膜结构域外（图 8）。前期研究也报道了 LQT2 型患者携带有 *KCNH2* 移码突变（c.3101_3108delGACACGGAGC）[13]，该位点与本研究筛选出的 *KCNH2*（c.3100_3109delGACACGGAGC）突变极为接近。基于以上结果，*KCNH2* 突变可能会影响其蛋白功能。

2.4　突变对蛋白质的影响分析

为了进一步分析 *KCNH2* 突变后的影响，本研究进行了 HNN 二级结构预测从而分析 KCNH2 蛋白二级的改变。将突变后 KCNH2 蛋白结构与其野生型蛋白结构进行对比后发现 *KCNH2* 突变导致 KCNH2 蛋白氨基酸序列发生截断。Alphafold 软件建模结果表明，*KCNH2* 移码突变位于卷曲螺旋结构域，从而导致了蛋白质合成的提前终止，最终产生了截短体蛋白（图 9）。这些结果表明，KCNH2 突变可能通过改变 *KCNH2* 蛋白结构导致 LQTS 的发生。

3　讨论

本研究通过对 1 个汉族 LQTS 家庭进行全面的致病基因筛查及临床表型分析，寻找到新的可能的致病突变。最终结果显示该例患儿的 *KCNH2*（c.3100_3109delGACACGGAGC）突变为新发突变；蛋白质建模结果表明 *KCNH2* 杂合突变会影响其蛋白合成。因此，*KCNH2*（c.3100_3109delGACACGGAGC）突变会影响其蛋白功能，在遗传性 LQTS 的起病中起到关键作用。

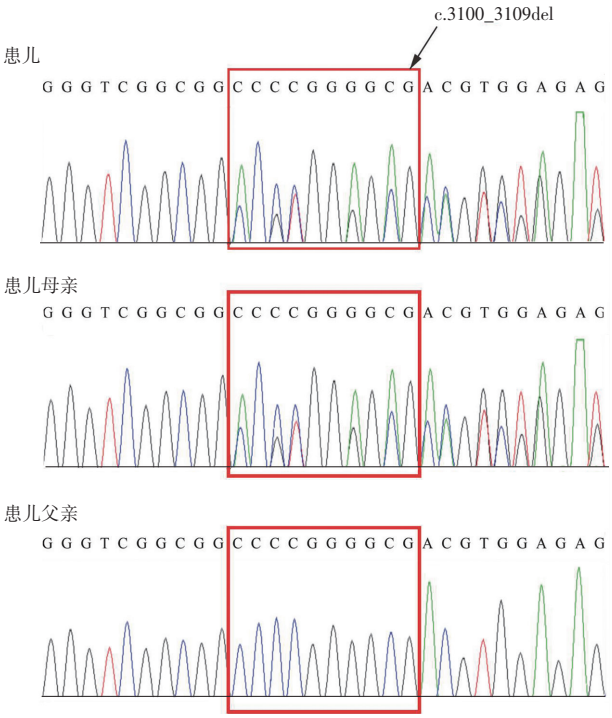


图 6　患儿家系 Sanger 图谱

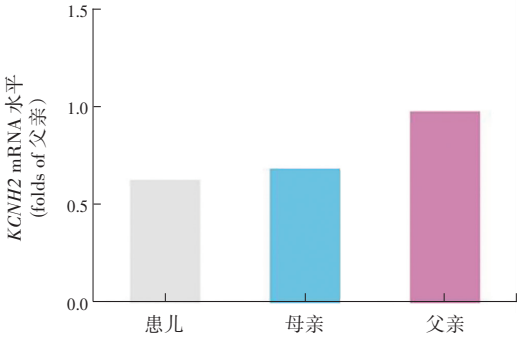


图 7　患儿及其父母的 *KCNH2* mRNA 相对表达水平

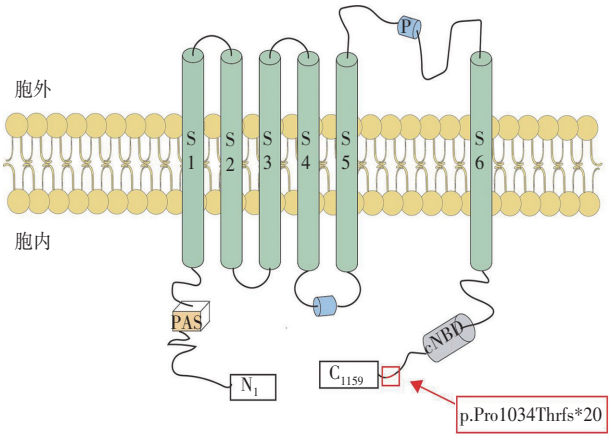
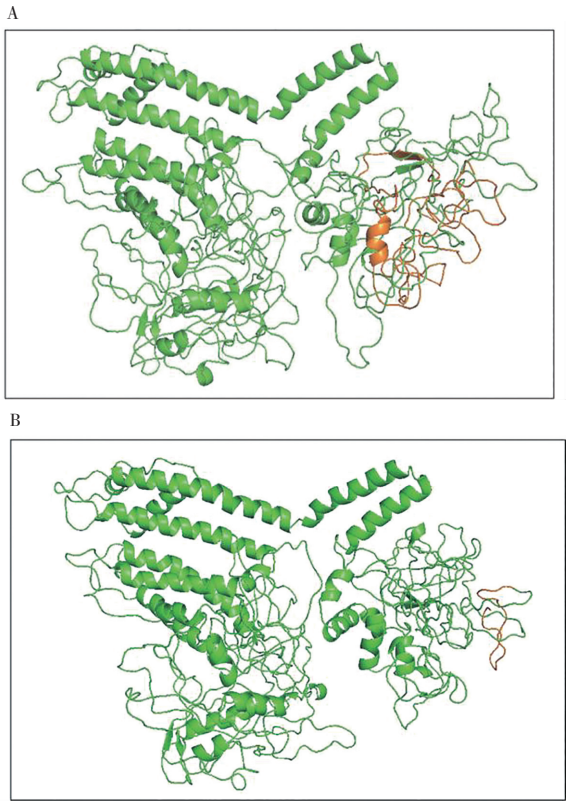


图 8　*KCNH2* 亚单位



A 图为野生型 KCNH2 蛋白质结构；B 图为突变后的 KCNH2 蛋白质结构；绿色部分为野生型及突变后 KCNH2 蛋白共有的氨基酸序列；橙色为突变位点下游氨基酸序列

图 9　突变对蛋白质功能影响的预测

慢性 LQTS 是一种遗传性离子通道病，青少年多发。临床特点表现为 QTc 延长、晕厥及猝死。目前已知，LQT2 患者除了表现为 QTc 延长外［QTc（470 ± 30）mms）］，还具有 T 波形态改变，包括不对称，低电压，双相及缺口 T 波[14]。本例患儿心电图结果提示，QTc 延长，QTc 为 476 mms，同时伴有有 T 波低电压。此外，其母亲心电图检查也同样表现出 QTc 延长。更为重要的是，本例患儿脑电图结果提示可能具有癫痫的表现。在基于外显子组分析对 61 例猝死的癫痫患者的研究中发现，*KCNH2* 是前 30 个突变的基因之一[15]。另有研究证明，LQT2 患者出现继发于心律失常的脑低灌注性癫痫的阈值更低，女性更易发生癫痫[16-17]。目前已在海马新型胶质细胞、小脑浦肯野细胞及前庭核神经元发现有 *KCNH2* 转录本的表达[18]。*KCNH2* 基因编码钾离子通道，而 I_{Kr} 的复极对于神经高度活跃时星型胶质细胞介导的细胞外钾离子转导是至关重要的[19]。此外，合并有癫痫的 LQTS 患者心脏症状也会更为严重，包括 QTc 的进一步延长，致命性的室性心律失常的发生概率更高以及猝死风险增加[20-21]。虽然在本例患儿中，除 *KCNH2* 突变外，还检测出了其他 3 个基因的突变，包括 *NBAS*、*WNT10A* 及 *HFE*。但查阅文献后，我们发现只有 *KCNH2* 基因突变与晕厥及 LQTS 的临床表现相关。*NBAS* 基因突变会导致一种罕见的复杂综合征，其改变主要表现在肝脏、骨骼、皮肤、免疫及神经系统[22]。*WNT10A* 及 *HFE* 基因与多种外胚层疾病相关，主要影响皮肤、牙齿及血色素沉着[23]。这些结果都表明，*KCNH2* 的移码突变 c. 3100_3109delGACACGGAGC［p.（Pro1034Thrfs * 20）］是可能导致 LQTS 发生的致病性突变。

KCNH2 通道是一个四聚体蛋白，包含有 4 个亚单位[24]。每个亚单位由 6 个 α 螺旋跨膜单位组成（S1 ~ S6），连接 S5 及 S6 的胞内肽段共同构成通道孔的结构域。跨膜单位分为氨基端（C 端）和羧基端（N 端）。KCNH2 的 N 端具有 Per-Arnt-Sim（PAS）结构域（1 ~ 135 位氨基酸），其 C 端包含有一个环核苷酸结合同源（CNBH）结构域（750 ~ 870 位氨基酸）；CNBH 结构域与通道孔相连，并且与 PAS 结构域相互作用[25]。前期研究表明位于通道孔及 PAS 结构域的突变临床症状更为严重，如恶性心脏事件的发生概率更高[26]。而发生在 PAS、通道孔及 CNBH 结构域的基因突变导致功能缺失最常见的机制是通道蛋白运输异常[9]。然而本研究中，*KCNH2* 的突变位于 PAS、通道孔及 CNBH 结构域外，靠近 C 端。Kapplinger J D 等[27]发现约半数的 *KCNH2* 突变位于上述 3 个区域外，靠近 N 端或 C 端。Tester D J 等[13]，Lieve K V 等[28]发现了相似的结果，并且 *KCNH2* 突变的位置与临床表型的严重程度无关，这与我们的研究结果是一致的。此外，在 Tester D J 等[13]的研究中检测出的移码突变（c. 3101-3108del，c. 3102-3111 del 及 c. 3107del）与本研究发现的突变位点位置相近。这些结果表明，本例患儿临床症状的严重程度与突变的位置无关。另有研究证实 *KCNH2* 无义突变或移码突变时会产生截短蛋白导致通道运输功能障碍[29]。Gong Q 等[30]发现 *R1014X* 突变使 KCNH2 蛋白的 C 端截短造成通道运输异常，并出现严重的临床表现。与本例患儿相关的 *Pro1034Thrfs* 突变位于卷曲结构域，极为靠近 *R1014X* 突变，同样导致了蛋白的截短。此外，本病例表现出了较为严重的临床表型，这表明蛋白截短可能在 LQTS 的发病中起到了重要作用。然而，Migdalovich D 等[31]报道无论突变位于何种位置，女性都更易出现致命性心脏事件。本例患儿表现出了与前期研究一致的临床症状，但确切的机制仍需进一步研究。

4　总结

先证者及其母亲都为 *KCNH2* 杂合突变（*Pro*1034*Thrfs* * 20），表明 *KCNH2* 突变是 LQTS 的致病突变。因此，对 *KCNH2* 进行筛查对于 LQTS 的诊断及治疗至关重要。系统分析的进步可以提高对于 LQTS 的理解并对 LQTS 的治疗管理有重要贡献。

参考文献：

[1] BAGNALL R D, WEINTRAUB R G, INGLES J, et al. A prospective study of sudden cardiac death among children and young adults [J]. N Engl J Med, 2016, 374(25): 2441-2452.

[2] MEYER L, STUBBS B, FAHRENBRUCH C, et al. Incidence, causes, and survival trends from cardiovascular-related sudden cardiac arrest in children and young adults 0 to 35 years of age: a

30-year review [J]. Circulation, 2012, 126(11): 1363-1372.
[3] SCHWARTZ P J, ACKERMAN M J, ANTZELEVITCH C, et al. Inherited cardiac arrhythmias [J]. Nat Rev Dis Primers, 2020, 6(1): 58.
[4] ADLER A, NOVELLI V, AMIN A S, et al. An international, multicentered, evidence-based reappraisal of genes reported to cause congenital long QT syndrome [J]. Circulation, 2020, 141(6): 418-428.
[5] WILDE A A M, AMIN A S, POSTEMA P G. Diagnosis, management and therapeutic strategies for congenital long QT syndrome [J]. Heart, 2022, 108(5): 332-338.
[6] CURRAN M E, SPLAWSKI I, TIMOTHY K W, et al. A molecular basis for cardiac arrhythmia: *hERG* mutations cause long QT syndrome [J]. Cell, 1995, 80: 795-803.
[7] ONO M, BURGESS D E, SCHRODER E A, et al. Long QT syndrome type 2: emerging strategies for correcting class 2 *KCNH2* (*hERG*) mutations and identifying new patients [J]. Biomolecules, 2020, 10(8): 1144-1159.
[8] BOHNEN M S, PENG G, ROBEY S H, et al. Molecularpathophysiology of congenital long QT syndrome [J]. Physiol Rev, 2017, 97(1): 89-134.
[9] ANDERSON C L, KUZMICKI C E, CHILDS RR, et al. Large-scale mutational analysis of Kv11. 1 reveals molecular insights into type 2 long QT syndrome [J]. Nat Commun, 2014, 5: 5535.
[10] SHIMIZU W, MOSS A J, WILDEA A, et al. Genotype-phenotype aspects of type 2 long QT syndrome [J]. J Am Coll Cardiol, 2009, 54(22): 2052-2062.
[11] SCHWARTZ P J, ACKERMAN M J. The long QT syndrome: a transatlantic clinical approach to diagnosis and therapy [J]. Eur Heart J, 2013, 34(40): 3109-3116.
[12] SCHWARTZ P J, CROTTI L, INSOLIA R. Long-QT syndrome: from genetics to management [J]. Circ Arrhythm Electrophysiol, 2012, 5(4): 868-877.
[13] TESTER D J, WILL M L, HAGLUND C M, et al. Compendium of cardiac channel mutations in 541 consecutive unrelated patients referred for long QT syndrome genetic testing [J]. Heart Rhythm, 2005, 2(5): 507-517.
[14] HERMANS B J M, BENNIS F C, VINK A S, et al. Improving long QT syndrome diagnosis by a polynomial-based T-wave morphology characterization [J]. Heart Rhythm, 2020, 17(5 PtA): 752-758.
[15] BAGNALL R D, CROMPTON D E, PETROVSKI S, et al. Exome-based analysis of cardiac arrhythmia, respiratory control, and epilepsy genes in sudden unexpected death in epilepsy [J]. Ann Neurol, 2016, 79(4): 522-534.
[16] JOHNSON M, HOFMAN M, HAGLUND C M, et al. Identification of a possible pathogenic link between congenital long QT syndrome and epilepsy [J]. Neurology, 2009, 72: 224-231.
[17] ANDERSON J H, BOS J M, CASCINO G D, et al. Prevalence and spectrum of electroencephalogram-identifiedepileptiform activity among patients with long QT syndrome [J]. Heart Rhythm, 2014, 11(1): 53-57.
[18] MOORTHY N S H N, RAMOS M J, FERNANDES P A. Human ether-a-go-go-related gene channel blockers and its structural analysis for drug design [J]. Curr Drug Targets, 2013, 14(1): 102-113.
[19] MIYAZAKI A, SAKAGUCHI H, AIBA T, et al. Comorbid epilepsy and developmental disorders in congenital long QT syndrome with life-threatening perinatal arrhythmias [J]. Clin Electrophysiol, 2016, 2(3): 266-276.
[20] AUERBACH D S, MCNITT S, GROSS R A, et al. Genetic biomarkers for the risk of seizures in long QT syndrome [J]. Neurology, 2016, 87: 1-9.
[21] BLEAKLEY L E, SOH M S, BAGNALL R D, et al. Are variants causing cardiac arrhythmia risk factors in sudden unexpected death in epilepsy? [J]. Front Neurol, 2020, 11: 925.
[22] STAUFNER C, PETERS B, WAGNER M, et al. Defining clinical subgroups and genotype-phenotype correlations in NBAS-associated disease across 110 patients [J]. Genet Med, 2020, 22(3): 610-621.
[23] DOOLAN B J, ONOUFRIADIS A, KANTAPUTRA P, et al. *WNT10A*, dermatology and dentistry [J]. Br J Dermatol, 2021, 185(6): 1105-1111.
[24] ROSSENBACKER T, MUBAGWA K, JONGBLOED R J, et al. Novel mutation in the Per-Arnt-Sim domain of *KCNH2* causes a malignant form of long-QT syndrome [J]. Circulation, 2005, 111(8): 961-968.
[25] LEE J A, COHEN S L, CHAIT B T, et al. Crystal structure and functional analysis of the HERG potassium channel N terminus: a eukaryotic PAS domain [J]. Cell, 1998, 95: 6496-55.
[26] MOSS A J, ZAREBA W, KAUFMAN E S, et al. Increased risk of arrhythmic events in long-QT syndrome with mutations in the pore region of the human ether-a-go-go-related gene potassium channel [J]. Circulation, 2002, 105(7): 794-799.
[27] 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.
[28] LIEVE K V, WILLIAMS L, DALY A, et al. Results of genetic testing in 855 consecutive unrelated patients referred for long QT syndrome in a clinical laboratory [J]. Genet Test Mol Biomarkers, 2013, 17(7): 553-561.
[29] LI X D, JIA X, LI M. The human delta 1261 mutation of the *HERG* potassium channel results in a truncated protein that contains a subunit interaction domain and decreases the channel expression [J]. Journal of biological chemistry, 1997, 272(2): 705-708.
[30] GONG Q, KEENEY D R, ROBINSON J C, et al. Defective assembly and trafficking of mutant *HERG* channels with C-terminal truncations in long QT syndrome [J]. J Mol Cell Cardiol, 2004, 37(6): 1225-1233.
[31] MIGDALOVICH D, MOSS A J, LOPES C M, et al. Mutation and gender-specific risk in type 2 long QT syndrome: implications for risk stratification for life-threatening cardiac events in patients with long QT syndrome [J]. Heart Rhythm, 2011, 8(10): 1537-1543.

（编辑：杨丹）
（收稿日期：2023-02-20 修回日期：2023-08-24）