

房颤相关基因在不同人群中的研究进展

安仁芳¹, 苏晓灵^{2*}

¹青海大学研究生院, 青海 西宁

²青海省人民医院心血管内科, 青海 西宁

收稿日期: 2022年1月23日; 录用日期: 2022年2月14日; 发布日期: 2022年2月25日

摘要

心房颤动(Atrial fibrillation, AF)作为临床上最常见的心律失常性疾病, 其治疗方式多种多样, 但发病机制目前仍未完全明确阐明。近年来学者们发现遗传因素在房颤的发生发展中也发挥着重要的作用, 越来越多的房颤相关基因被发现。研究显示不同人群中房颤相关基因对房颤风险的影响尚不完全一致。现对房颤相关基因在不同人群中的研究做一综述。

关键词

心房颤动, 基因, 不同人群, 遗传差异, 房颤敏感性

Progress in AF-Related Genes in Different Populations

Renfang An¹, Xiaoling Su^{2*}

¹Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

²Cardiovascular Medicine, Qinghai Provincial People's Hospital, Xining Qinghai

Received: Jan. 23rd, 2022; accepted: Feb. 14th, 2022; published: Feb. 25th, 2022

Abstract

Atrial fibrillation (AF) as the most common arrhythmia disease in clinic, is treated in a variety of ways, but the pathogenesis is still not fully clarified. In recent years, scholars have found that genetic factors also play an important role in the development of AF, and more and more atrial fibrillation-related genes have been found. Studies show that the impact of AF-related genes on AF

*通讯作者。

risk is not entirely consistent across different populations. There is a review of genes related to AF in different populations.

Keywords

Atrial Fibrillation, Genes, Different Populations, Genetic Differences, Atrial Fibrillation Sensitivity

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 房颤遗传因素的概述

心房颤动是临床上最常见的心律失常性疾病, 心房因无序的电活动而失去有效收缩, 造成极不规则心室律以及快速或缓慢心室率, 导致心脏泵血功能下降, 发生心力衰竭和脑梗塞等严重的并发症。在人口老龄化日趋显著的今天, 房颤作为全球性慢性疾病, 所带来的医疗和经济负担为患者和社会带来了巨大的压力。长期以来, 研究者们始终致力于研究房颤发生的机制, 以期找到更有效的预防与治疗措施。目前已经发现多种病理生理机制参与房颤的发生发展, 研究较多的包括心脏结构重构和电重构、炎症反应、氧化应激、基因和自主神经功能失调等。尽管大多数房颤病例是后天影响因素导致的, 但仍有一部分房颤患者无结构性心脏病, 考虑到遗传因素对疾病的影响, 基因多态性在房颤的病理生理中发挥的作用越来越多地受到人们的关注。目前已经通过全基因组关联研究(Genome-wide association studies, GWAS)观察到多个基因变异与房颤相关联, 其中包含 12 个单核苷酸多态性(Single-nucleotide polymorphism, SNP)的遗传风险评分更是在帮助识别发生房颤风险增加的个体中发挥一定的作用[1]。

基因在房颤方面的研究最开始是在家族性房颤患者中发现的, 后来越来越多的房颤致病基因位点被发现, 其中包括离子通道相关基因、连接蛋白相关基因和血管紧张素系统内的相关的基因等。学者们在基因的突变及多态性研究中认识到, 在不同的环境因素和生活习惯影响下, 细胞和个体之间的基因表达及突变等遗传特征在一定程度上具有差异性, 有研究已经发现[2] [3], 一些房颤基因在不同人群中表达结果不一致, 在欧洲某些人群与日本人群房颤相关基因位点的比较中其种类有所差异, 这或许表明不同的遗传因素可能会影响不同人群对房颤的易感性。此外, 有研究显示[4], 在西班牙裔、中国人和黑人中, 房颤发病率显著低于非西班牙裔白人, 可能与吸烟、炎症等危险因素有关, 但是否与种族差异分布相关尚不完全明确, 还需要进一步基因组学研究观察。通过对不同人群房颤相关基因与房颤风险之间联系的了解将有助于对房颤高敏感性人群的防治, 从而减轻全球房颤负担。

2. 不同人群中房颤相关基因

随着对房颤发病机制的进一步观察研究, 目前关于房颤相关基因的发现越来越多, 更多证据表明基因多态性在房颤的发生发展过程中也产生着重要的影响, 尤其是编码离子通道亚基和缝隙连接蛋白的基因等, 这些基因的突变可引起心脏电传导功能的异常, 增加异位激动或折返活动的可能性, 从而为房颤的发生发展提供底物或维持机制, 导致携带这些突变基因的人群对房颤的易感性增加, 从而增加罹患房颤的风险及医疗经济负担。而由于不同人群的遗传因素存在差异, 可能导致房颤相关基因在不同人群中表现出不一致的结果, 或将为具有不同遗传基础的房颤易感人群的识别及预防产生重要影响。

2.1. 离子通道基因

2.1.1. 钾离子通道基因

钾离子相关基因突变可导致编码钾离子通道的亚基及辅助结构改变, 影响通道功能, 导致钾离子电流的异常, 从而影响动作电位的时长及去极化。心房不应期缩短作为折返性心律失常的基础为房颤的发病机制提供了一种概念模型[5]。例如当编码负责产生 IK (KCNQ1/KCNE2)和 IK1 (KCNJ2)亚基的基因发生功能获得性突变时, 往往会减少动作电位的持续时间, 促进折返机制的形成, 为房颤的发生提供良好的底物[6] [7] [8]。或许这可以为房颤的治疗提供一定的理论依据, 但考虑到通过延长心房不应期这种方法可能还存在导致某些房颤患者出现其它类型心律失常的风险, 因此还需进一步观察研究。

关于钾离子通道相关基因突变对房颤的影响, 一项荟萃分析显示: 在整合了 14 项关于 KCNE1 基因 G38S 多态性和房颤关系的合格研究, 所有结果都表明该基因多态性会增加房颤的风险, 在亚组分析中, 白人人群中具有风险等位基因的受试者患房颤的风险高于中国人群[9]。另一项荟萃分析结果表明[10], KCNE1 的 112G 变体与房颤风险增加有关, 基于种族的进一步亚组分析显示该基因变异与亚洲人和高加索人的房颤风险增加均相关。此外, 国内一项研究显示[11], KCNE1 基因 G38S 多态性与汉族人群房颤未见明显相关性, 但显示与维吾尔族人群房颤相关, 提示在这两个人群中该基因位点多态性与房颤的关系存在一定差异性, 考虑或许与生活习惯及遗传因素等差异导致基因多态性与房颤风险之间的关系不尽相同。而通过这种风险相关基因检测方法, 进行房颤危险因素的管理可能会对不同人群房颤的防治发挥一定的作用。

已有研究显示 KCNE4E 基因与房颤有关, 在我国人群维吾尔族和汉族两个人群中的研究中[11], 显示 KCNE4 (rs12621643)基因均为这两个人群房颤发生的独立危险因素, 但尚未发现该基因在不同民族间的显著差异性。此外, Liu 等人[12]调查了中国汉族人群中离子通道相关基因多态性与房颤风险之间的关联, 发现 KCNE2 (rs8134775)、KCNJ2 (rs8079702)和 GJA5 (rs35594137)与房颤风险相关。KCNE2 是一种普遍表达的编码钾通道 β 亚基的基因, 突变可能影响 KCNE2 结合蛋白 CEBPB 的基因, 它们往往与心律失常、动脉粥样硬化和心肌梗塞相关。KCNJ2 基因编码内向整流钾离子通道的 Kir2.1, 影响 QT 间期, 导致各种心律失常疾病的发生[13]。夏等人[8]报道通过介导 KCNJ2 基因第 93 位(V93I)缬氨酸到异亮氨酸突变可能增加 Kir2.1 通道的活性, 从而在启动和/或维持房颤中发挥作用。研究提示上述离子通道相关基因突变与房颤相关, 但在不同人群中上述基因突变对房颤的影响是否存在差异目前还尚未发现相关研究报告, 可能还需进一步观察研究。

2.1.2. 钠离子通道基因

钠离子通道是镶嵌在脂双层上的跨膜蛋白, 由 α 亚基和 β 亚基组成, 其中 α 亚基是选择性通过钠离子的主要结构, 编码哺乳动物电压门控钠通道核心亚基(α 亚基)的基因包括 9 种: SCN1A、SCN2A、SCN3A、SCN4A、SCN5A、SCN8A、SCN9A、SCN10A、SCN11A, 其中 SCN5A 基因编码了心脏 α 亚基 Nav1.5, 主要负责心肌细胞动作电位的起始和传导, 通过缩短动作电位时程、加速除极形成折返机制等, 引起多种心律失常性疾病, 包括长 QT 综合征、Brugada 综合征、病窦综合征、心房颤动等[14]。在房颤的发病机制中, SCN5A 基因功能获得性和缺失性突变均产生一定影响, 功能获得性(如 D1275N)突变促进异位活性并增加心房动作电位持续时间和兴奋性而增加房颤易感性[15], 而功能丧失性突变(如 H558R)导致钠电流密度降低和不应期缩短, 降低心房的传导速度, 增加了房性心律失常的易感性, 在房颤的维持方面发挥底物作用[16]。谢旭东等人研究显示[17], 我国汉族人群与美国人群相比, 其 SCN5A 基因单核苷酸多态性有明显的民族差异。C5457T (D1819D)在中国南方汉族人群和日本人群中的分布非常接近, 但都明显高于美国人群中的分布, A1673G (H588R)的基因频率在中国南方汉族人群、日本人群和美国人群之间

无显著差异。同样, 叶尔肯别克·沙德克等人[18]发现新疆地区维吾尔族、汉族心房颤动的发生可能与 SCN5A 基因 H558R 位点多态性相关, G 等位基因可能是心房颤动遗传易感性的独立危险因素, 该基因位点多态性在汉族与维吾尔族房颤患者分布中存在民族差异。上述研究提示不同民族及不同地区的人群钠离子通道相关的房颤基因分布有所差异, 或许可能会影响不同地区人群房颤的发生风险, 导致某些人群具有更高的患病率及医疗负担。

SCN10A 基因编码电压门控钠通道 Nav1.8, 该通道被认为是钠电流延迟的原因, 研究显示该基因突变可能通过缩短 PR 间期而引发房颤[19], 而 SCN5A 也发挥一定的调节 Nav1.8 钠离子通道的作用。Zhen 等人[20]在与一项欧洲后裔人群进行的全基因组相关研究相对比后, 发现在确定的心房颤动风险与 SCN10A 中的单核苷酸多态性之间的关联中, SCN10A 的第 19 个外显子中的同义变体 rs6771157 突变是中国汉族人群房颤发生的显著风险, 与欧洲个体报道的两个 SNP 信号不一致。或许提示该基因对房颤的影响在不同人群中可能存在差异, 可能导致不同的房颤发生风险。考虑到阻断 Nav1.8 通道可抑制迷走神经刺激引起的对心脏传导和房颤可诱导性的影响, 结合不同人群房颤相关基因与房颤相关性之间的差异性, 或许在不同人群房颤的预防和治疗方面可能具有一定的指导价值, 进行个体化、针对性的房颤治疗措施。

2.2. 连接蛋白相关基因

房颤患者心房组织中的间隙连接重构已经被认为是由一种或多种连接蛋白(Cx43 和/或 Cx40)的增加或减少有关。GJA1 基因编码的心脏间隙连接蛋白 Cx43, 在心房和心室心肌以及快速心室传导组织中大量表达, 目前已经是一种被广为接受的房颤基因座。研究显示[21], 应激酶的氨基末端激酶激活后要被链连接到受损的心房肌细胞, 影响细胞之间通讯的间隙连接的 Cx43 基因的表达, 导致连接蛋白减少, 并最终促进房颤的发展, 提示 Cx43 的低表达可能通过影响细胞间通道的传导来参与房颤的发生发展。一项研究显示[22], GJA1 基因 rs13216675 与房颤之间的联系在亚洲和欧洲人群之间没有显著的亚组差异, 这可能表明该基因位点对不同种族的房颤易感性可能具有潜在的一致性影响。但该研究仅观察了亚洲人和欧洲人, 更进一步的基因组学观察研究还需增加其它人群的该房颤基因是否存在差异性。

GJA5 基因编码心房特异性的间隙连接蛋白 Cx40, 它与 Cx43 一起负责心房心肌细胞的电耦合。Cx40 主要在心房肌细胞、传导系统和脉管系统中表达。研究表明[23], Cx40 完全缺乏会延长体表心电图中的 P 波、PQ/PR 间期、QRS 和 QTc 持续时间, 而其突变表达可能导致异常的冲动形成和传导, 这可能是房颤发生的底物。国内一项研究发现[24], Cx40 (rs35594137)在汉族中差异不明显, 而维吾尔族人群中, 可被视为房颤患者的独立危险因素, 提示该基因对房颤发生的影响在这两个不同民族中存在一定差异。另一研究显示[25], 编码 Cx40 的基因的-44G/A 和+71A/G 变体都与中国北方维吾尔族和汉族人群的房颤相关。Logistic 回归分析显示, Cx40 基因多态性均增加了新疆维吾尔族和汉族居民的房颤风险。由此可见, 编码心脏连接蛋白的基因突变与房颤的发生相关, 且在不同人群中房颤的发生风险似乎尚不一致, 进一步说明不同人群的遗传因素可能对房颤的发生风险存在不同的影响。

2.3. 其它房颤相关基因

一些房颤相关的转录因子相关基因在不同人群中也表达不一致的水平。TBX5 是一种转录因子, 在心脏发育中起重要作用, 它的突变是一种以房颤和多种骨骼异常为特征的病症(Holt-Oram 综合征)的基础[26], 目前已成为公认的房颤候选基因。有研究显示[27], 发生 TBX5 突变的华裔人群比欧洲人群具有更显著的患病率, 提示具有该基因突变的华裔群体可能具有更高的房颤敏感性, 患房颤的风险将显著增加。虽然存在样本量偏小的问题, 但在一定程度上仍可能反映了不同种族人群房颤的遗传基础差异。

早期的 GWAS 和荟萃 GWAS 已经确定了增加欧洲人群房颤风险的 15 个房颤易感基因位点和日本人群中的两种房颤风险相关的基因变异。Wang 等人[28]通过对比分析了上述研究中报道的房颤 GWAS 基因座, 发现在欧洲人群中确定的房颤基因位点中的 7 个基因位点(PITX2c、ZFHX3、CAV1、NEURL、GJA1、TBX5 和 CUX2loci)和日本人群中确定的两个基因位点也都与中国汉族人群的房颤风险相关, 在中国汉族人群中复制, 提示不同人群可能共享一些房颤易感位点, 但研究也显示不同人群仍然可能包含一些自己独特的房颤易感位点, 这种差异性或许可能因种族差异而导致。因为在日本人群中报道的两个房颤基因位点在中国汉族人群中均表达, 而欧洲人群中的房颤易感基因位点部分表达, 考虑可能与日本人口与中国人口之间的进化距离比欧洲血统人口与中国人口之间的进化距离更接近有关, 由此更进一步说明不同人群进化遗传因素导致的差异可能在房颤相关基因的表达及对房颤的敏感性方面发挥不一致的作用。

3. 小结

近年随着分子生物学技术的快速发展, 越来越多的房颤相关基因被发现, 且一些研究发现在不同人群中房颤基因与房颤发生风险之间的关系不尽相同, 这或许提示具有不同种族遗传差异的人群其房颤相关基因对房颤的敏感性表现出不一样的结果, 导致一些特定人群可能具有更高的房颤发生风险。但目前针对不同人群房颤相关基因与房颤易感性之间联系的研究仍较少, 样本量小, 还需继续进一步观察研究二者之间的关系, 了解影响不同人群房颤发生风险的遗传因素, 增加对房颤易感基因的进一步认识, 通过制定遗传风险评分从而帮助识别发生房颤风险的易感人群, 为不同地域或种族房颤易感人群的早期识别、危险因素预防和针对性治疗提供更精准的科学理论依据。针对不同人群的遗传基础差异进行房颤风险因素的研究, 对高危易感人群的早期预防和靶向性治疗具有十分重要的意义。

基金项目

青海省科学技术厅应用基础研究计划项目基金(No: 2019-ZJ-7039); 青海省心血管疾病临床医学研究中心项目基金(2019-SF-L1)。

参考文献

- [1] Hayashi, K., Tada, H. and Yamagishi, M. (2017) The Genetics of Atrial Fibrillation. *Current Opinion in Cardiology*, **32**, 10-16. <https://doi.org/10.1097/HCO.0000000000000356>
- [2] Huang, H. and Darbar, D. (2017) Genetic Heterogeneity of Atrial Fibrillation Susceptibility Loci across Racial or Ethnic Groups. *European Heart Journal*, **38**, 2595-2598. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx289>
- [3] Low, S.-K., Takahashi, A., Ebana, Y., Ozaki, K., Christophersen, I.E., Ellinor, P.T., et al. (2017) Identification of Six New Genetic Loci Associated with Atrial Fibrillation in the Japanese Population. *Nature Genetics*, **49**, 953-958. <https://doi.org/10.1038/ng.3842>
- [4] Rodriguez, C.-J., Soliman, E.-Z., Alonso, A., Swett, K., Okin, P.M., Goff Jr., D.C., et al. (2015) Atrial Fibrillation Incidence and Risk Factors in Relation to Race-Ethnicity and the Population Attributable Fraction of Atrial Fibrillation Risk Factors: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Annals of Epidemiology*, **25**, 71-76.e1. <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2014.11.024>
- [5] Nattel, S. (2002) New Ideas about Atrial Fibrillation 50 Years on. *Nature*, **415**, 219-226. <https://doi.org/10.1038/415219a>
- [6] Chen, Y.-H., Xu, S.-J., Bendahhou, S., Wang, X.L., Wang, Y., Xu, W.Y., et al. (2003) KCNQ1 Gain-of-Function Mutation in Familial Atrial Fibrillation. *Science*, **299**, 251-254. <https://doi.org/10.1126/science.1077771>
- [7] Yang, Y., Xia, M., Jin, Q., Bendahhou, S., Shi, J., Chen, Y., et al. (2004) Identification of a KCNE2 Gain-of-Function Mutation in Patients with Familial Atrial Fibrillation. *American Journal of Human Genetics*, **75**, 899-905. <https://doi.org/10.1086/425342>
- [8] Xia, M., Jin, Q., Bendahhou, S., He, Y., Larroque, M.M., Chen, Y., et al. (2005) A Kir2.1 Gain-of-Function Mutation

- Underlies Familial Atrial Fibrillation. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **332**, 1012-1019. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2005.05.054>
- [9] Jiang, Y.-F., Chen, M., Zhang, N.-N., Yang, H.J., Xu, L.B., Rui, Q., *et al.* (2017) Association between KCNE1 G38S Gene Polymorphism and Risk of Atrial Fibrillation: A PRISMA-Compliant Meta-Analysis. *Medicine*, **96**, e7253. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000007253>
- [10] Han, H.-G., Wang, H.-S., Yin, Z., Jiang, H., Fang, M. and Han, J. (2014) KCNE1 112G>a Polymorphism and Atrial Fibrillation Risk: A Meta-Analysis. *Genetics and Molecular Research*, **13**, 8367-8377. <https://doi.org/10.4238/2014.October.20.12>
- [11] 毛婷. 新疆维吾尔族、汉族心房颤动与 KCNE1 G38S 及 KCNE4 E145D 的相关性研究[D]: [硕士学位论文]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2012.
- [12] Liu, X., Li, Y., Zhang, H., Ji, Y., Zhao, Z. and Wang, C. (2019) The Research of Ion Channel-Related Gene Polymorphisms with Atrial Fibrillation in the Chinese Han Population. *Molecular Genetics & Genomic Medicine*, **7**, Article No. e835. <https://doi.org/10.1002/mgg3.835>
- [13] Mints, Y., Zipunnikov, V., Khurram, I., Calkins, H. and Nazarian, S. (2014) Single Nucleotide Polymorphisms in Proximity to K-Channel Genes Are Associated with Decreased Longitudinal QTc Variance. *Annals of Noninvasive Electrocardiology*, **19**, 63-69. <https://doi.org/10.1111/anec.12088>
- [14] Wilde, A.A.M. and Amin, A.-S. (2018) Clinical Spectrum of SCN5A Mutations: Long QT Syndrome, Brugada Syndrome, and Cardiomyopathy. *JACC: Clinical Electrophysiology*, **4**, 569-579. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2018.03.006>
- [15] Li, Q., Huang, H., Liu, G., Lam, K., Rutberg, J., Green, M.S., *et al.* (2009) Gain-of-Function Mutation of Nav1.5 in Atrial Fibrillation Enhances Cellular Excitability and Lowers the Threshold for Action Potential Firing. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **380**, 132-137. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2009.01.052>
- [16] Li, W., Yin, L., Shen, C., Hu, K., Ge, J. and Sun, A. (2018) SCN5A Variants: Association with Cardiac Disorders. *Front Physiol*, **9**, Article No. 1372. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01372>
- [17] 谢旭东, 王兴祥, 陈君柱, 陶明, 尚云鹏, 郭晓刚, 等. 心脏钠离子通道 α 亚单位基因单核苷酸多态性及其在汉族人群中的分布[J]. 生理学报, 2004, 56(1): 36-40.
- [18] 叶尔肯别克·沙德克. SCN5A 基因 H558R 位点多态性与新疆地区维吾尔族、汉族心房颤动患者的相关性研究[D]: [硕士学位论文]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2017.
- [19] Macri, V., Brody, J.-A., Arking, D.-E., Hucker, W.J., Yin, X., Lin, H., *et al.* (2018) Common Coding Variants in SCN10A Are Associated with the Nav1.8 Late Current and Cardiac Conduction. *Circulation: Genomic and Precision Medicine*, **11**, Article No. e001663.
- [20] Fang, Z., Jiang, Y., Wang, Y., Lin, Y., Liu, Y., Zhao, L., *et al.* (2016) The rs6771157 C/G Polymorphism in SCN10A Is Associated with the Risk of Atrial Fibrillation in a Chinese Han Population. *Scientific Reports*, **6**, Article ID: 35212. <https://doi.org/10.1038/srep35212>
- [21] Yan, J., Thomson, J.-K., Zhao, W., Wu, X., Gao, X., DeMarco, D., *et al.* (2018) The Stress Kinase JNK Regulates Gap Junction Cx43 Gene Expression and Promotes Atrial Fibrillation in the Aged Heart. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, **114**, 105-115. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2017.11.006>
- [22] Chen, X., Li, G., Zhang, J., Huang, X., Ye, Z. and Zhao, Y. (2020) Association between GJA1 rs13216675 T>C Polymorphism and Risk of Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, **7**, Article ID: 585268. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.585268>
- [23] Bagwe, S., Berenfeld, O., Vaidya, D., Morley, G.E. and Jalife, J. (2005) Altered Right Atrial Excitation and Propagation in Connexin40 Knockout Mice. *Circulation Research*, **112**, 2245-2253. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.104.527325>
- [24] Feng, Y., Sun, J., Wang, L. and Hou, X.L. (2015) A Study of the Association between the Connexin 40 rs35594137 Polymorphism and Atrial Fibrillation in Xinjiang Chinese Han and Uygur Populations. *Genetics and Molecular Research*, **14**, 15705-15712. <https://doi.org/10.4238/2015.December.1.22>
- [25] Hailati, J., Yang, Y.-C., Zhang, L., He, P.Y., Baikeyi, M., Muhuyati, W., *et al.* (2016) Association between -44G/A and +71A/G Polymorphisms in the Connexin 40 Gene and Atrial Fibrillation in Uyghur and Han Populations in Xinjiang, China. *Genetics and Molecular Research*, **15**, gmr15048628. <https://doi.org/10.4238/gmr15048628>
- [26] Postma, A.-V., van de Meerakker, J.-B., Mathijssen, I.-B., Barnett, P., Christoffels, V.M., Ilgun, A., *et al.* (2008) A Gain-of-Function TBX5 Mutation Is Associated with Atypical Holt-Oram Syndrome and Paroxysmal Atrial Fibrillation. *Circulation Research*, **102**, 1433-1442. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.107.168294>
- [27] Ma, J.-F., Yang, F., Mahida, S.-N., Zhao, L., Chen, X., Zhang, M.L., *et al.* (2016) TBX5 Mutations Contribute to Early-Onset Atrial Fibrillation in Chinese and Caucasians. *Cardiovascular Research*, **109**, 442-450.

- <https://doi.org/10.1093/cvr/cvw003>
- [28] Wang, P., Qin, W., Wang, P., Huang, Y., Liu, Y., Zhang, R., *et al.* (2018) Genomic Variants in NEURL, GJA1 and CUX2 Significantly Increase Genetic Susceptibility to Atrial Fibrillation. *Scientific Reports*, **8**, Article No. 3297.
<https://doi.org/10.1038/s41598-018-21611-7>