

Jervell Lange-Nielsen 综合征*

张文娟¹ 孙宇¹ 孔维佳¹

[关键词] Jervell Lange-Nielsen 综合征;长QT综合征;聋;耳蜗植入术

doi:10.13201/j.issn.1001-1781.2019.09.007

[中图分类号] R764.43 [文献标志码] A

Jervell and Lange-Nielsen syndrome

Summary Jervell and Lange-Nielsen syndrome(JLNS) is an autosomal recessive hereditary disease characterized by congenital severe sensorineural hearing loss in both ears and severe arrhythmias with QT interval prolongation. Children with JLNS often exhibit sensorineural hearing loss and are easily misdiagnosed as non-syndromic hearing loss before attack of cardiac event. When a cochlear implant is performed, a fatal arrhythmia is likely to occur during the perioperative period, which seriously threatens the life of the child. It is currently found that the pathogenic genes of JLNS are mainly KCNQ1 and KCNE1. This article reviews the clinical manifestations, pathogenic genes, diagnosis and differential diagnosis, intervention measures of JLNS to further draw the attention to the disease, reduce misdiagnosis, improve the survival rate and quality of life of children with JLNS.

Key words Jervell and Lange-Nielsen syndrome; long QT syndrome; deafness; cochlear implantation

Jervell Lange-Nielsen 综合征(JLNS)最早于1957年由Jervell和Lange-Nielsen^[1]报道,并以二人姓氏共同命名。JLNS是一种常染色体隐性遗传性疾病,主要表现为双耳先天性重度感音神经性聋及严重心律失常,心律失常以QT间期延长为主,可导致晕厥或猝死,目前发现其致病基因主要为KCNQ1及KCNE1。JLNS在人群中的患病率因研究人群不同而异,为1/200 000~1/50 000^[2],男女发病比例接近。随着新生儿听力筛查的普及,患儿往往以感音神经性聋就诊,而在心脏事件发生之前除耳聋外不伴有其他特殊的临床表现,因而难以进行诊断,常常误诊为非综合征性耳聋,在进行人工耳蜗植入术时围手术期易发生致死性心律失常。曾有多位学者报道JLNS患儿拟行人工耳蜗植入术时在麻醉期间发生心律失常和心脏骤停^[3-6]。Broomfield等^[7]报道1例JLNS患儿在围手术期因心脏骤停而死亡。我们为1例JLNS患儿行人工耳蜗植入术时围手术期也曾发生数次室性心律失常。Siem等^[8]建议对于JLNS患儿术后开机时应在心电监护下进行,最好是在儿科重症监护室进行,因有研究显示^[9],对于少数JLNS患者,声音是心脏事件的触发因素,术后初次开机过程可能会引发肾上腺素能应激反应。对先天性聋患儿早期行基因检测明确JLNS诊断,在对耳聋进行干预时(如人工耳蜗植入术围手术期)及患儿日常生活中注意规避可能诱发心脏事件的因素,对于减少致死

性心律失常发作、提高患儿生存率和生存质量尤为重要。本文对JLNS的临床表现、致病基因、诊断及鉴别诊断、干预措施等进行综述,进一步了解JLNS与致病基因的相关性。

1 临床表现

世界上首例有文献记载的可能的JLNS患儿报道于1856年^[10]。随着20世纪五十年代心电图的发明,1957年Jervell和Lange-Nielsen首次详细阐述JLNS的特点,并提出其特征性的表现为先天性聋哑症及心电图显示QT间期延长^[1]。

患有先天性重度或极重度感音神经性聋的患儿在应激、运动或受到惊吓时出现晕厥发作,是JLNS的典型表现。Schwartz等^[11]对135个JLNS家系进行了研究,发现其QT间期显著延长[(557±65)ms],正常值为440~450ms,其中50%的患儿在3岁之前曾出现过心脏事件,情绪波动和运动是主要诱因。一半以上的儿童在15岁前死亡。

JLNS患儿一般体检除了耳聋之外没有其他异常。Winbo等^[12]对14例JLNS患者进行了前庭功能评估,发现均存在不同程度的前庭功能障碍,推测可能与内淋巴稳态受到破坏有关。与KCNQ1基因突变相关的JLNS患者,其缺铁性贫血和高胃泌素血症的发生率增加^[13],可能是由于KCNQ1钾通道丢失和胃酸分泌减少所致。JLNS是LQTS最为严重的一种亚型,其发病早,QT间期明显延长,一旦发病,临床预后较差,且β受体阻滞剂疗效有限,接受β受体阻滞剂治疗的患者中,51%的患者在用药后仍然出现症状,27%有心脏骤停或猝死发生^[11]。

*基金项目:国家自然科学基金项目(No:81570923, No:81771003)

¹华中科技大学同济医学院附属协和医院耳鼻咽喉科(武汉,430022)

通信作者:孙宇, E-mail: sunyu@hust.edu.cn

携带有与 JLNS 相关基因的致病突变的杂合子个体通常听力是正常的,但心脏事件发生的情况各有不同。一些杂合个体中从未发生过 QT 间期延长、晕厥和猝死,而另一些携带有与 JLNS 相关基因的致病突变的杂合个体可能出现与 QT 间期延长相关的晕厥和死亡,并以常染色体显性方式遗传,这种形式的长 QT 综合征(LQTS)称为罗曼-沃德综合征(Romano-Ward syndrome, RWS)。

2 诊断及鉴别诊断

目前认为 JLNS 是 LQTS 的一种亚型。LQTS 的诊断标准^[2]由 Schwartz 等^[14]提出并由 Priori 等^[15]修订。LQTS 的特点是 QT 间期 >440 ms(男性)以及 >460 ms(女性),并伴有以下至少一项异常:应激相关的晕厥发作,有记录的尖端扭转型室性心动过速,有生命早期(35 岁以下)心源性猝死的家族史;次要标准包括先天性聋、T 波异常交替发作、心率减慢(儿童)和心室复极异常。JLNS 的诊断标准是先天性重度听力障碍合并 QT 间期延长。JLNS 患儿的晕厥发作通常与运动、用力或情绪激动有关。异常的心脏去极化和复极化可导致心动过速(包括室性心动过速、尖端扭转型室性心动过速和室颤),最终可导致晕厥或猝死。

在分子遗传学检测手段出现之前, JLNS 的诊断仅基于临床标准。当先天性感音神经性聋的患儿心电图显示 QT 间期延长(>500 ms),常常在情绪波动或运动后出现晕厥时,应高度怀疑患有 JLNS。对疑诊 JLNS 的患儿,在 KCNQ1 或 KCNE1 基因中发现双等位基因致病突变时即可确诊。

然而,耳聋、QT 间期延长都有多种病因,包括遗传和环境因素,有许多同时患有耳聋和 QT 间期延长的患儿,其耳聋和 QT 间期延长有各自不同的病因。有部分经分子遗传学检测确诊 JLNS 的患儿 QT 间期为临界值($440\sim 500$ ms)或正常值(男性 <440 ms, 青春期后的女性 <460 ms),而 LQTS 患者也常出现不同程度的听力损失,听力损失(尤其是中等程度的听力损失)可能与 QT 间期延长的病因完全无关。因此, JLNS 需要与多种以 QT 间期延长、耳聋为表现的疾病相鉴别。

2.1 与其他跟 QT 间期延长有关的综合征相鉴别

2.1.1 RWS RWS 是指单纯心脏电生理异常的 LQTS,呈常染色体显性遗传,其特征是心电图 QT 间期延长、T 波异常以及室性心动过速。通过心电图表现、临床表现和家族性 QT 间期延长的病史可以做出诊断。若在已知与 LQTS 相关的 15 个基因(其中 KCNQ1、KCNH2 和 SCN5A 是最常见的)中的一个或多个基因检测出致病突变,且患儿没有严重的先天性感音神经性聋,也可确诊。携带 KCNE1 致病突变的患儿也可能患有房颤^[16]。

2.1.2 Timothy 综合征 这是一种多系统疾病,以心脏、手/脚、面部和神经发育异常为特点。典型的心脏表现包括心率校正后的 QT 间期 >480 ms,功能性 2:1 房室传导阻滞伴心动过缓,心动过速,以及先天性心脏缺陷(动脉导管未闭、卵圆孔未闭、室间隔缺损、法洛四联症、肥厚性心肌病)。

2.1.3 Andersen-Tawil 综合征 其特点是三联征,包括发作性弛缓性肌无力(即周期性麻痹)、室性心律失常,以及 QT 间期延长。外观畸形可有耳垂低、眼距宽、小下颌、五趾斜指、并指、身材矮小、脊柱侧弯。

此外,还应注意有些后天性因素也可引起 QT 间期延长,包括电解质异常如低钾、低镁、低钙,营养不良,使用某些药物如血管扩张剂、三环类抗抑郁药、抗组胺药、吩噻嗪类药物、普鲁卡因胺、二苯胺、奎尼丁等。一些原发性心脏病、中枢神经或自主神经系统损伤、蛛网膜下腔出血等也可导致 QT 间期延长。

2.2 与其他听力障碍相鉴别

JLNS 患者在未发生心脏事件时,常规体检无明显异常,因此需与其他听力障碍相鉴别,包括其他的综合征性和非综合征性听力障碍,以及获得性听力障碍。如最常见的 GJB2 相关遗传性聋,约半数常染色体隐性,非综合征性先天性聋由其突变导致,其特点是先天性、非进行性、轻度至极重度感音神经性聋,不伴有其他临床表现。我们围绕 GJB2 相关遗传性聋的发病机制及防治,在建立不同类型条件性及诱导性基因敲除动物模型的基础上开展了系列研究,发现微管异常介导的支持细胞发育障碍是核心病理生理改变^[17-20]。DFNB1 的诊断依赖于分子遗传学检测来鉴定 GJB2 基因中的双等位基因致病性突变。

2.3 与其他导致婴幼儿猝死的疾病相鉴别

JLNS 患儿易出现严重的致死性心脏事件,引起晕厥甚至猝死,因此需与其他导致婴幼儿猝死的疾病相鉴别。

2.3.1 Brugada 综合征 Brugada 综合征是由于编码心肌离子通道的基因突变引起离子通道功能异常而导致的综合征,临床表现为心电图 V1~3 导联 ST 段抬高或 V1~3 导联 ST 段多变,心脏结构无明显异常,可出现多形室性心动过速(室速)或心室颤动(室颤)和晕厥反复发作,以及心脏性猝死。

2.3.2 婴儿猝死综合征 婴儿猝死综合征(SIDS)也称摇篮死亡,指外表似乎完全健康的婴儿突然意外死亡,是 2 周~1 岁婴儿最常见的死亡原因,占该年龄组死亡率的 30%。来自多中心研究的数据表明,9.5% 的 SIDS 婴儿可能在一个已知的 LQTS 相关基因上有功能性的杂合突变。因此,突发性心

律失常死亡可能是 SIDS 的一个重要病因。目前尚不清楚 SIDS 的婴儿中有多少比例患有或将发展成严重的听力障碍。实施新生儿听力普查,辅以早期心电图检查,可能有望早期识别 JLNS 高危儿童。

3 致病基因

目前发现 JLNS 的致病基因为 KCNQ1 和 KCNE1。KCNQ1 和 KCNE1 编码耳蜗和心脏中慢钾通道 I_{Ks} 的 α 和 β 亚单位蛋白($K_vLQT1/minK$)。正常听力需要维持内耳内淋巴液中的高钾浓度,富含钾离子的内淋巴液即是由血管纹中的 I_{Ks} 钾通道(均为 $K_vLQT1/minK$)产生的。耳蜗中 I_{Ks} 通道异常导致耳聋,而心脏中该通道功能障碍导致心室电活动异常和 QT 间期延长。KCNQ1 和 KCNE1 基因突变中,少数致病突变导致 JLNS,多数致病突变引起 LQTS。

3.1 KCNQ1 基因

KCNQ1 由 16 个外显子组成,其大小约为 400 kb,编码钾离子电压门控通道亚家族 KQT 成员 1(又称电压门控钾通道蛋白 K_vLQT1);该蛋白亚基具有 6 个跨膜区域,与 KCNE1 编码的蛋白形成异源多聚体,共同组成功能性钾离子通道 I_{Ks} 。KCNQ1 基因的致病性突变导致 KCNQ1 蛋白亚基过早被截断,无法与 KCNE1 编码的蛋白形成多聚体,从而影响 I_{Ks} 通道的形成。

在已报道的 500 多种 KCNQ1 致病突变中,近 30 种与 JLNS 有关,其中 10 种突变导致移码突变和蛋白质过早截断^[21-30]。KCNQ1 的一个或多个外显子的缺失和重复都会导致 LQTS^[24,31-32]。

3.2 KCNE1 基因

KCNE1 由 3 个外显子组成,其长度约为 40 kb。KCNE1 编码的蛋白产物为钾电压门控通道 E 亚科成员 1(也称为 minK 通道蛋白 β 亚单位),是一种由 130 个氨基酸组成的跨膜蛋白。它与 KCNQ1 编码的蛋白形成多聚体,形成功能通道 I_{Ks} 。在 KCNE1 中发现了 4 种与 JLNS 相关的致病变异,均为错义突变。KCNE1 的其他大多数致病突变都与 LQTS 有关。

3.3 表型与基因突变的关系

文献报告大多数 JLNS 与 KCNQ1 基因突变有关,少数与 KCNE1 基因突变有关。多变量分析显示,KCNQ1 突变患者的心律失常事件风险比 KCNE1 基因突变者几乎高出 6 倍^[11]。此外,KCNQ1 相关的 JLNS 患者缺铁性贫血和高胃泌素血症的发生率增加^[13]。因此,可以根据不同的突变基因将 JLNS 患者分为较高风险遗传亚组(即 KCNQ1 基因突变者)和较低风险遗传亚组(即 KCNE1 基因突变者),进行基于基因分型的个体化管理。

4 治疗

JLNS 患儿的听力损失可以通过人工耳蜗植入术进行治疗。Siem 等^[8]报道可以安全地对 JLNS 患儿进行人工耳蜗植入并产生良好的治疗效果,前提是术前确诊 JLNS 并采取了必要的心脏事件防范措施。人工耳蜗植入术不影响患儿使用双极心脏起搏器^[33-34]。对疑似 JLNS 的患儿行人工耳蜗植入术时,麻醉过程中需要特别注意,因其严重心律失常的风险明显增加^[8,35-36]。

针对心脏疾病治疗的主要目的是预防晕厥、心脏骤停和猝死。针对心脏事件,应用 β -肾上腺素能阻滞剂一直是传统的一线临床治疗措施,但 β 受体阻滞剂的疗效有限,Schwartz 等报道 51% 的 JLNS 患者在使用 β 受体阻滞剂后仍然出现心脏事件,27% 的患者出现心脏骤停或猝死。即使加用额外的治疗措施(如起搏器、植入式心脏复律器/除颤器、左交感神经去神经),32 例患者中仍有 18 例(56%)出现其他症状,其中 7 例最终猝死^[11]。最近的一项专家共识建议使用纳多洛尔作为包括 JLNS 在内的 LQTS 患者药物治疗中首选的 β 受体阻滞剂^[37]。对有心脏骤停病史或对其他治疗无效的患者以及高危患者应考虑使用植入性心律转复除颤器^[11,38]。对 JLNS 患者的家人以及经常接触者应进行适当的心肺复苏培训。

此外,对于确诊的 JLNS 患儿,应注意避免使用导致 QT 间期进一步延长或诱发尖端扭转型室上性心动过速的药物,避免情绪激动及剧烈运动,比如避免参加竞技体育活动、去游乐场、观看恐怖电影等。有几种药物与 QT 间期延长有关([www. qt drugs. org](http://www.qt drugs.org), 2005),其中一些为儿科常用药。JLNS 患儿应避免使用这些药物,包括某些抗生素和抗哮喘药物(如红霉素、特布他林等)。

我们和国外合作者林曦教授,使用 JLNS 模型动物 KCNQ1 基因敲除小鼠进行基因治疗研究,采用腺相关病毒(AAV1)作为载体对出生后早期的小鼠内耳局部注射给药,与未经治疗的基因敲除小鼠相比,治疗后的小鼠成年后听力明显提高,前庭功能接近正常,让我们看到了 JLNS 治疗的曙光。

5 基因诊断及遗传咨询

作为一种常染色体隐性遗传疾病,JLNS 患儿的父母通常是单杂合,极少数情况下父母中只有一人为杂合子,也就是说先证者有一个突变是遗传的,另一个突变是自发突变^[39]。根据孟德尔遗传定律,已确诊患儿的每个同胞通常有 25% 的概率患有 JLNS;50% 的概率成为 JLNS 致病基因突变的携带者,而大约 67% 的 JLNS 相关致病性突变也与常染色体显性遗传的 LQTS 有关^[40],因此携带者也有潜在的患 LQTS 的风险,父母可能有也可能没有 QT 间期延长的表现;25% 的概率既不患病也

不是携带者。一旦在 JLNS 患儿中检测到 KCNQ1 或 KCNE1 致病突变,就可以对高危亲属检测致病基因携带情况,以及对高危孕妇进行产前诊断。

综上,JLNS 在早期仅表现为双耳先天性重度-极重度感音神经性聋,心律失常表现隐匿,一般体检及常规实验室检查难以发现异常,心律失常呈发作性、致死性,行人工耳蜗植入术时围手术期有极高风险发生严重心律失常,极大威胁患儿生命和医疗安全。术前心电图检查有助于发现 QT 间期延长,已知致病基因突变检测可以早期筛查高危患儿,提前制定更为完善的临床治疗方案,并为遗传咨询提供基础。对确诊 JLNS 的患儿应重点关注其心脏不良事件,采取多种措施防范。

参考文献

- [1] JERVELL A, LANGE-NIELSEN F. Congenital deaf-mutism, functional heart disease with prolongation of the Q-T interval and sudden death[J]. *Am Heart J*, 1957, 54: 59—68.
- [2] TRANEBJAERG L, BATHEN J, TYSON J, et al. Jervell and Lange-Nielsen syndrome: a Norwegian perspective[J]. *Am J Med Genet*, 1999, 89: 137—146.
- [3] ADU-GYAMFI Y, SAID A, CHOWDHARY U M, et al. Anaesthetic-induced ventricular tachyarrhythmia in Jervell and Lange-Nielsen syndrome[J]. *Can J Anaesth*, 1991, 38: 345—346.
- [4] HOLLAND J J. Cardiac arrest under anaesthesia in a child with previously undiagnosed Jervell and Lange-Nielsen syndrome[J]. *Anaesthesia*, 1993, 48: 149—151.
- [5] NAGAKURA S, SHIRAI Y, YAMAI K, et al. Sudden perioperative death in an adult with undiagnosed Jervell and Lange-Nielsen syndrome[J]. *Anaesthesia*, 1993, 48: 149—151.
- [6] WIG J, BALI I M, SINGH R G, et al. Prolonged Q-T interval syndrome. Sudden cardiac arrest during anaesthesia[J]. *Anaesthesia*, 1979, 34: 37—40.
- [7] BROOMFIELD S J, BRUCE I A, HENDERSON L, et al. Cochlear implantation in Jervell & Lange-Nielsen syndrome: a cautionary report[J]. *Cochlear Implants Int*, 2010, 11 Suppl 1: 163—165.
- [8] SIEM G, FRÜH A, LEREN T P, et al. Jervell and Lange-Nielsen syndrome in Norwegian children: aspects around cochlear implantation, hearing, and balance[J]. *Ear Hear*, 2008, 29: 261—269.
- [9] GOLDENBERG I, MOSS A J, ZAREBA W, et al. Clinical course and risk stratification of patients affected with the Jervell and Lange-Nielsen syndrome[J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2006, 17: 1161—1168.
- [10] SCHECHTER E, FREEMAN C C, LAZZARA R. Afterdepolarizations as a mechanism for the long QT syndrome: electrophysiologic studies of a case[J]. *J Am Coll Cardiol*, 1984, 3: 1556—1561.
- [11] SCHWARTZ P J, SPAZZOLINI C, CROTTI L, et al. The Jervell and Lange-Nielsen syndrome: natural history, molecular basis, and clinical outcome[J]. *Circulation*, 2006, 113: 783—790.
- [12] WINBO A, RYDBERG A. Vestibular dysfunction is a clinical feature of the Jervell and Lange-Nielsen Syndrome[J]. *Scand Cardiovasc J*, 2015, 49: 7—13.
- [13] WINBO A, SANDSTRÖM O, PALMQVIST R, et al. Iron-deficiency anaemia, gastric hyperplasia, and elevated gastrin levels due to potassium channel dysfunction in the Jervell and Lange-Nielsen Syndrome[J]. *Cardiol Young*, 2013, 23: 325—334.
- [14] SCHWARTZ P J, MOSS A J, VINCENT G M, et al. Diagnostic criteria for the long QT syndrome. An update[J]. *Circulation*, 1993, 88: 782—784.
- [15] PRIORI S G, NAPOLITANO C, SCHWARTZ P J. Low penetrance in the long-QT syndrome: clinical impact[J]. *Circulation*, 1999, 99: 529—533.
- [16] OLESEN M S, BENTZEN B H, NIELSEN J B, et al. Mutations in the potassium channel subunit KCNE1 are associated with early-onset familial atrial fibrillation[J]. *BMC Med Genet*, 2012, 13: 24.
- [17] XIE L, CHEN S, XU K, et al. Reduced postnatal expression of cochlear Connexin26 induces hearing loss and affects the developmental status of pillar cells in a dose-dependent manner [J]. *Neurochem Int*, 2019, 128: 196—205.
- [18] CHEN S, XU K, XIE L, et al. The spatial distribution pattern of Connexin26 expression in supporting cells and its role in outer hair cell survival[J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9: 1180.
- [19] CHEN S, XIE L, XU K, et al. Developmental abnormalities in supporting cell phalangeal processes and cytoskeleton in the Gjb2 knockdown mouse model [J]. *Dis Model Mech*, 2018, 11: pii: dmm033019.
- [20] ZHOU X X, CHEN S, XIE L, et al. Reduced Connexin26 in the Mature Cochlea Increases Susceptibility to Noise-Induced Hearing Loss in Mice[J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17: 301.
- [21] TYSON J, TRANEBJAERG L, MCENTAGART M, et al. Mutational spectrum in the cardioauditory syndrome of Jervell and Lange-Nielsen[J]. *Hum Genet*, 2000, 107: 499—503.
- [22] WANG Z, LI H, MOSS A J, et al. Compound heterozygous mutations in KvLQT1 cause Jervell and Lange-Nielsen syndrome[J]. *Mol Genet Metab*, 2002, 75: 308—316.
- [23] NING L, MOSS A J, ZAREBA W, et al. Novel compound heterozygous mutations in the KCNQ1 gene associated with autosomal recessive long QT syndrome (Jervell and Lange-Nielsen syndrome) [J]. *Ann Noninvasive Electrocardiol*, 2003, 8: 246—250.
- [24] ZEHELEIN J, KATHOEFER S, KHALIL M, et al. Skipping of Exon 1 in the KCNQ1 gene causes Jervell

- and Lange-Nielsen syndrome[J]. *J Biol Chem*, 2006, 281:35397-35403.
- [25] BHUIYAN Z A, MOMENAH T S, AMIN A S, et al. An intronic mutation leading to incomplete skipping of exon-2 in *KCNQ1* rescues hearing in Jervell and Lange-Nielsen syndrome[J]. *Prog Biophys Mol Biol*, 2008, 98:319-327.
- [26] OHNO S, KUBOTA T, YOSHIDA H, et al. A novel mutation associated with Jervell and Lange-Nielsen syndrome in a Japanese family[J]. *Circ J*, 2008, 72: 687-693.
- [27] ZHANG S, YIN K, REN X, et al. Identification of a novel *KCNQ1* mutation associated with both Jervell and Lange-Nielsen and Romano-Ward forms of long QT syndrome in a Chinese family[J]. *BMC Med Genet*, 2008, 9:24.
- [28] BAEK J S, BAE E J, LEE S Y, et al. Jervell and Lange-Nielsen syndrome: novel compound heterozygous mutations in the *KCNQ1* in a Korean family[J]. *J Korean Med Sci*, 2010, 25:1522-1525.
- [29] WANG R R, LI N, ZHANG Y H, et al. Novel compound heterozygous mutations T2C and 1149insT in the *KCNQ1* gene cause Jervell and Lange-Nielsen syndrome[J]. *Int J Mol Med*, 2011, 28:41-46.
- [30] GAO Y, LI C, LIU W, et al. Genotype-phenotype analysis of three Chinese families with Jervell and Lange-Nielsen syndrome[J]. *J Cardiovasc Dis Res*, 2012, 3:67-75.
- [31] EDDY C A, MACCORMICK J M, CHUNG S K, et al. Identification of large gene deletions and duplications in *KCNQ1* and *KCNH2* in patients with long QT syndrome[J]. *Heart Rhythm*, 2008, 5: 1275-1281.
- [32] SUNG J Y, BAE E J, PARK S, et al. Large deletion in *KCNQ1* identified in a family with Jervell and Lange-Nielsen syndrome[J]. *Ann Lab Med*, 2014, 34:395-398.
- [33] GREEN J D, SCHUH M J, MADDERN B R, et al. Cochlear implantation in Jervell and Lange-Nielsen syndrome[J]. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl*, 2000, 185:27-28.
- [34] CHORBACHI R, GRAHAM J M, FORD J, et al. Cochlear implantation in Jervell and Lange-Nielsen syndrome[J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2002, 66: 213-221.
- [35] DANESHI A, GHASSEMI M M, TALEE M, et al. Cochlear implantation in children with Jervell, Lange-Nielsen syndrome[J]. *J Laryngol Otol*, 2008, 122: 314-317.
- [36] YANMEI F, YAQIN W, HAIBO S, et al. Cochlear implantation in patients with Jervell and Lange-Nielsen syndrome, and a review of literature[J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2008, 72:1723-1729.
- [37] ACKERMAN M J, PRIORI S G, DUBIN A M, et al. Beta-blocker therapy for long QT syndrome and catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: Are all beta-blockers equivalent[J]? *Heart Rhythm*, 2017, 14:e41-e44.
- [38] GOEL A K, BERGER S, PELECH A, et al. Implantable cardioverter defibrillator therapy in children with long QT syndrome[J]. *Pediatr Cardiol*, 2004, 25: 370-378.
- [39] SCHWARTZ P J, PRIORI S G, DUMAINE R, et al. A molecular link between the sudden infant death syndrome and the long-QT syndrome[J]. *N Engl J Med*, 2000, 343:262-267.
- [40] AL-AAMA J Y, AL-GHAMDI S, BDIER A Y, et al. Genotype-phenotype analysis of Jervell and Lange-Nielsen syndrome in six families from Saudi Arabia[J]. *Clin Genet*, 2015, 87:74-79.

(收稿日期:2019-04-02)