

家族性肥厚型心肌病 MYBPC3 基因变异 及其临床表型分析*

林丽容^{1,2} 卢荔红^{1,2} 胡雪群² 谢张芯² 蒋辉^{1,2} 戴佳珍² 林宁宁² 王热华^{1,2}

[摘要] 目的:分析家族性肥厚型心肌病(FHCM)患者心脏肌球蛋白结合蛋白 C3(MYBPC3)基因变异及其与临床表型的关系。方法:纳入 2016—2018 年于福建省立医院就诊的肥厚型心肌病(HCM)10 个家系,通过二代测序筛选出携带 MYBPC3 基因变异的 3 个家系,收集家系中携带 MYBPC3 基因变异患者的临床资料,包括家族史、临床表现、心电图及超声心动图,以进行基因型-表型关联分析。结果:3 个家系共有 19 名家系成员,有 2 名家系成员猝死,8 名家系成员携带有 MYBPC3 基因变异。其中两个家系携带 MYBPC3 基因 c. 3624delC 杂合缺失变异;1 个家系携带 MYBPC3 基因 c. 3369_3370insC 变异,该家系其他家系成员携带 ACTN2、CACNA1C、DTNA、TTN 基因变异。在这 3 个家系中,4 例患者在 40 岁以前发病,其中 1 例患者 23 岁时猝死;3 例患者以室间隔隔厚为主,合并左室流出道梗阻,4 例患者室间隔及左室壁均有增厚但程度较轻,无左室流出道梗阻;1 例患者合并心房颤动,2 例患者有室性期前收缩。结论:MYBPC3 基因不同位点的突变可导致 FHCM,同一家族的 HCM 患者可能有不同的基因变异位点。MYBPC3 基因 c. 3369_3370insC 变异为首次发现的致病基因变异。与以前的报道不同,本研究发现有 MYBPC3 基因变异的 HCM 患者发病早,病情进展快,临床预后差。

[关键词] 肥厚型心肌病;MYBPC3;临床表型;基因变异

DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2021.06.013

[中图分类号] R542.2 **[文献标志码]** A

MYBPC3 gene variation and clinical phenotypes in familial hypertrophic cardiomyopathy

LIN Lirong^{1,2} LU Lihong^{1,2} HU Xuequn² XIE Zhangxin^{1,2} JIANG Hui^{1,2}
DAI Jiazhen² LIN Ningning² WANG Rehua^{1,2}

⁽¹⁾The Shengli Clinical Medical College of Fujian Medical University, Fuzhou, 350001, China;

⁽²⁾Department of Cardiology, Fujian Provincial Hospital)

Corresponding author: LU Lihong, E-mail: lulihong168@163.com

Abstract Objective: To analyze myosin-binding protein(C3MYBPC3) gene variation in patients with familial hypertrophic cardiomyopathy(FHCM) and the relationship with clinical phenotypes. **Methods:** Among ten families with hypertrophic cardiomyopathy(HCM) treated in Fujian Provincial Hospital from 2016 to 2018, three harbored MYBPC3 mutations were screened out using second-generation sequencing. Clinical data, including family history, clinical manifestations, electrocardiogram, and echocardiography of patients with MYBPC3 gene mutation in families were extracted to analyze the association between genotype and clinical phenotype. **Results:** Among the 19 members from these three families, two had a sudden death, and eight carried the MYBPC3 mutation. Two of the three families carried the .3624delC heterozygous deletion variant of MYBPC3 gene; the third family carried the c.3369_3370insC mutation of the MYBPC3 gene, and other members of this family carried mutations of ACTN2, CACNA1C, DTNA, and TTN genes. Among the three families, four patients had an overt clinical manifestation before 40 years old. One of them had a sudden death at 23 years old; Three patients had interventricular septal thickening and left ventricular outflow tract obstruction. Four patients had mild interventricular septal thickening and left ventricular wall thickening but to a lesser extent without left ventricular outflow tract obstruction. One patient had atrial fibrillation. Two patients had ventricular premature beats. **Conclusion:** Mutations at different loci in the MYBPC3 gene can lead to FHCM, and HCM patients in the same family may have different gene variation loci. The mutation of MYBPC3 gene c.3369_3370insC is found for the first time. Unlike previous reports, we find that HCM patients with MYBPC3 gene variations can have early onset, rapid disease progression, and poor clinical prognosis.

Key words hypertrophic cardiomyopathy; MYBPC3; clinical phenotype; gene variation

*基金项目:2019 年福建省自然科学基金项目(No:2019J01186);卫生健康委医学创新课题(No:2019-CX-11);2018 年福建医科大学启航基金项目(No:2018QH1158)

¹福建医科大学省立临床医学院(福州,350001)

²福建省立医院心内科

通信作者:卢荔红,E-mail:lulihong168@163.com

肥厚型心肌病(hypertrophic cardiomyopathy, HCM)是一种最常见的遗传性心脏病,常表现为染色体显性遗传,临床上常表现为非血流动力学障碍性的左心室或室间隔心肌异常增厚、进行性加重的心力衰竭、心律失常及心源性猝死等,是造成年轻人和运动员猝死最常见的原因^[1-2]。家族性肥厚型心肌病(family hypertrophic cardiomyopathy, FHCM)指依据临床表现、超声诊断的 HCM 患者,除本人(先证者)以外,3代直系亲属中有两个或以上被确定为 HCM 或 HCM 致猝死患者。近年来研究发现,基因变异是绝大部分 HCM 患者的根本致病原因,目前已发现 20 多个基因的 1000 多种变异可致 HCM^[3],约 60% 的成年 HCM 患者存在明确的致病基因变异。近期研究报道,多基因变异率可达 12.5%~17%^[4-5]。多基因或复合变异者发病可能较单基因变异者更早,临床表现更重,预后更差^[6]。但即使是相同基因变异所致的 FHCM,临床预后仍然有显著差异,部分患者无症状或者病情进展缓慢,部分患者具有明显症状、病情进展迅速,部分患者甚至发生心源性猝死。本研究旨在研究肌球蛋白结合蛋白 C3(myosin-binding protein C, MYBPC3)基因变异在 FHCM 家系中的基因型及其与临床表型的关系。

1 对象与方法

1.1 对象

纳入 2016—2018 年于福建省立医院就诊的 10 例 HCM 先证者及其家系成员,共 42 人。HCM 临床诊断标准依据 2014 年 ESC HCM 诊断与管理指南:超声心动图发现的不对称性左室或(和)室间隔肥厚,最厚部位心肌厚度>15 mm,或临床诊断为 HCM 的一级亲属在任何一个左室节段中左室壁厚度>13 mm,且无其他导致心室肥厚的疾病。排除标准:系统疾病,高血压病,风湿性心脏病二尖瓣病,先天性心脏病(如房间隔、室间隔缺损)及代谢性疾病伴发心肌肥厚;运动员心脏肥厚。

1.2 致病基因变异位点的筛查

采集这 42 名 HCM 患者及其家系成员的外周血 5 mL 于 EDTA 抗凝管中,提取基因组 DNA。

由华大基因公司对 HCM 家系成员利用外显子捕获技术针对常见致病基因进行高通量测序,基因包括肌球蛋白重链(MYH7)、MYBPC3、肌钙蛋白 T(TNNT2)、肌钙蛋白 I(TNNI3)、原肌球蛋白(TPM1)、肌球蛋白轻链(MYL2、MYL3)和 α -心脏肌动蛋白(ACTC)等。

1.3 临床资料收集

收集 3 个家系中携带有 MYBPC3 基因变异的 HCM 家系成员的临床资料,包括家族史、临床表现、心电图及超声心动图。用于分析的 FHCM 超声心动图指标包括最大左室厚度、左室后壁厚度、左室射血分数(LVEF)及有无左室流出道梗阻。

2 结果

2.1 基因变异检测结果

利用基因靶向捕获高通量测序技术对 10 例 HCM 先证者及其相应家系成员共 42 人的外周血样本进行基因测序,共发现有 MYBPC3、MYH7、CACNA1C、ACTN2、ANK2、TNNT2、TNNI3、MYH7、TTN、TTR、DTNA 等基因变异,其中 3 个家系携带 MYBPC3 基因变异。在这 3 个家系中(图 1),家系 A 先证者(I-1)、小女儿(II-2)及外孙(III-1)携带 MYBPC3 基因 c.3624delC 杂合缺失变异(图 2),大女儿未见异常。家系 B 先证者(II-1),其父亲未发病,三弟(II-3)发病,均携带明确致病变异 MYBPC3 基因 c.3624delC 杂合缺失变异(图 2),二弟猝死(23 岁猝死),母亲未见异常。家系 C 先证者(II-1)与其弟弟(II-2)均携带 MYBPC3 基因 c.3369_3370insC 变异(图 2),其中 II-2 患者的外周血白细胞已成功被诱导成诱导性多能干细胞^[7],先证者父亲(I-1)猝死(52 岁猝死);先证者儿子(III-1)发病,但其为基因 ACTN2 变异,孙女(IV-1)未见异常;先证者弟弟的儿子(III-2)未发病,但携带有 CACNA1C、DTNA、TTN 基因变异;先证者哥哥(II-3)及儿子(III-3)未发病,但其儿子携带有 CACNA1C 基因变异。

2.2 临床资料

在这 3 个家系中,有 8 名家系成员携带有 MYBPC3 基因变异,其中 2 名家系成员猝死,其变异位点及临床、心电图、超声心动图特点见表 1。

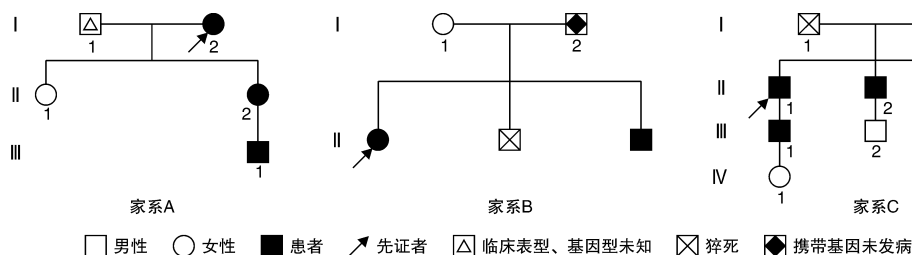
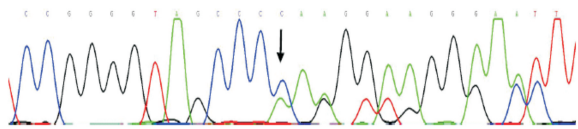


图 1 携带 MYBPC3 基因变异的 3 个家系

Figure 1 Three families with MYBPC3 gene mutations



注:上图为 MYBPC3 基因 c.3624delC 杂合缺失变异验证图谱;下图为 MYBPC3 基因 c.3369_3370insC 变异验证图谱^[10]。

图 2 MYBPC3 基因突变图谱
 Figure 2 MYBPC3 gene mutation maps

3 讨论

绝大部分 HCM 呈常染色体显性遗传,编码肌小节结构蛋白的基因变异是 FHCM 的常见病因。中国 HCM 患者中常见的致病基因有 MYH7、MYH6、MYBPC3、TNNT2、TNNI3、TPM1、ACTC1、MYL2、MYL3、LAMP2 等,其中以 MYH7、MYBPC3、TNNT2 这 3 个编码肌小节结构蛋白基因为最主要的致病基因^[8]。迄今为止,报道与 HCM 相关的 MYBPC3 基因变异位点已经超过 150 个^[9]。MYBPC3 编码的肌球蛋白结合蛋白 C(cMyBP-C)是横纹肌粗肌丝相关蛋白,位于粗肌丝肌球蛋白头部的横桥处,可与肌动蛋白或者肌球

蛋白相互作用^[10],经过磷酸化修饰可调节心肌收缩。在本研究的家系 A 和家系 B 中,有 6 个家系成员携带 MYBPC3 基因 c.3624delC:p.Lys1209SerfsX28 杂合变异,该变异在 3624 位碱基缺失,导致蛋白移码,并在该位置后 28 位提前出现一个终止密码子,可能会使蛋白截短表达,这与既往的报道一致^[11-12]。家系 B 先证者二弟于 23 岁时猝死,其父亲携带 MYBPC3 基因 c.3624delC 杂合缺失变异,母亲无该变异,其姐姐及弟弟均携带有 MYBPC3 基因 c.3624delC 杂合缺失变异,考虑该先证者二弟携带有该基因变异的可能性大。本研究首次发现家系 C 中有两个家系成员携带 MYBPC3 基因 c.3369_3370insC 变异,该变异同样为移码突变(p.Cys1124Leufs*25),移码突变可能导致产物缺失而影响基因功能。此外,家系 C 中先证者儿子亦为 HCM 患者,并检出 ACTN2 基因 p.Gln703Leu 变异,在该家系第 3 代健康者中检出 CACNA1C、DTNA、TTN 基因变异,依据 ACMG 变异分类标准,评级均为意义不明的变异。这提示不仅家系间 FHCM 的 MYBPC3 基因可有不同的变异位点,即使同一家系中的 HCM 患者也可能有不同的变异位点。

表 1 入选 MYBPC3 基因变异家系成员的基因型、临床、心电图和超声心动图特点

Table 1 Features of genotypes, clinic, ECG, and UCG in families with MYBPC3 gene mutations

编号	性别	年龄/岁	基因变异位点	临床症状	心电图				超声心动图			
					ST 段压低	T 波倒置	异常 Q 波	心律失常	室间隔厚度/cm	最大左室壁厚度/cm	流出道梗阻	LVEF/%
A I-2	女	84	c.3624delC	胸闷、气促	无	无	无	心房颤动	3.36	2.02	有	54
A II-2	女	61	c.3624delC	无	无	无	下壁	无	1.70	1.34	无	57
A III-1	男	32	c.3624delC	无	无	无	无	无	1.34	1.24	无	62
B I-2	男	49	c.3624delC	无	无	无	无	无	0.98	0.95	无	61
B II-1	女	27	c.3624delC	心悸	下壁	前间壁	无	室性期前收缩	2.70	2.90	无	60
B II-3	男	23	c.3624delC	心悸	无	前壁、下壁	无	室性期前收缩	4.05	3.17	有	54
C II-1	男	65	c.3369_3370insC	气促	广泛前壁	广泛前壁	下壁	无	3.09	1.95	有	60
C II-2	男	62	c.3369_3370insC	无	广泛前壁	广泛前壁	下壁	无	1.74	1.49	无	66

本研究 3 个家系中共有 19 名家系成员,有 2 名家系成员分别于 23 岁、52 岁时猝死,有 8 名家系成员携带 MYBPC3 基因变异,其中有 7 名家系成员已发病,有 3 例 HCM 患者在 40 岁以前发病,3 例 HCM 患者室间隔及左室壁显著增厚伴有左室流出道梗阻,4 例 HCM 患者室间隔及左室壁均有增厚但程度较轻,无左室流出道梗阻。这与既往报道的大多数 MYBPC3 基因变异引起的临床表型一般发病时间晚、心肌肥厚程度轻、病程进展缓慢、预后较好不一致^[13-16],考虑与 MYBPC3 基因 c.3624delC、c.3369_3370insC 变异均为移码突

变有关。移码突变的表型比错义突变严重^[17]。本研究中,有 4 例 HCM 患者存在明显临床症状,2 例气促,2 例心悸,5 例患者心电图可见有前壁或下壁 ST 段压低、T 波倒置或可见 Q 波,1 例合并心房颤动,2 例有室性期前收缩。目前认为引起心电图异常表现可能的原因为室间隔非对称性肥厚,心肌细胞排列紊乱、变性,引起左心室除极复极向量改变,导致心电活动在室间隔和左心室传导异常所致。从上述 HCM 患者的不同临床表型可见,即使相同基因变异所致的 FHCM 临床预后仍然明显不同,有的无症状或者疾病进展缓慢,而有的病情进展

快,甚至发生心源性猝死。

综上所述, FHCM 患者 MYBPC3 基因变异位点可有不同, MYBPC3 基因 c. 3369_3370insC 变异为首次发现的致病基因变异,且同一家系的 HCM 成员也可能有不同的变异位点。另外,与既往报道不同,本研究显示 MYBPC3 基因 c. 3624delC、c. 3369_3370insC 变异可表现为临床表型重、发病早、预后差,可能与较重的 HCM 表型相关。对先证者的家系进行遗传筛查,有助于发现新的患者和致病基因突变携带者,并早期进行干预。

参考文献

- [1] 范一宁,姜克新. 超声心动图评价肥厚型心肌病患者升主动脉弹性的价值[J]. 临床心血管病杂志, 2019, 35(2):141-144.
- [2] 刘晓曼,杨广,李虹,等. 心脏肌球蛋白结合蛋白 C 基因 c. 2469-3-4insAG 和 c. 2469-5-6insT 突变与肥厚型心肌病的关系[J]. 中国心血管病研究, 2019, 17(7):647-650.
- [3] 陶琴,何萍萍,杨俊华,等. TNNI3 基因 Arg186Gln 突变与家族性肥厚型心肌病的相关性分析[J]. 临床心血管病杂志, 2018, 34(5):445-448.
- [4] Burns C, Bagnall RD, Lam L, et al. Multiple gene variants in hypertrophic cardiomyopathy in the era of next-generation sequencing[J]. Circ Cardiovasc Genet, 2017, 10(4):e001666.
- [5] 肖嫣,卢超霞,刘芳,等. 肥厚型心肌病患者的基因突变位点鉴定和基因型表型分析[J]. 中国分子心脏病学杂志, 2018, 18(4):2571-2575.
- [6] Wang J, Wang Y, Zou Y, et al. Malignant effects of multiple rare variants in sarcomere genes on the prognosis of patients with hypertrophic cardiomyopathy[J]. Eur J Heart Fail, 2014, 16(9):950-957.
- [7] Jin J, Lu L, Chen J, et al. Generation of an induced pluripotent stem cell(iPSC)line from a patient with hypertrophic cardiomyopathy carrying myosin binding protein C(MYBPC3) c. 3369-3370 insC mutation[J]. Stem Cell Res, 2020, 50:102144.
- [8] 张帆,李广平. 肥厚型心肌病的基因学和临床诊断现状与鉴别[J]. 中华心力衰竭和心肌病杂志(中英文), 2018, 2(2):119-121.
- [9] Alcalai R, Seidman JG, Seidman CE. Genetic basis of hypertrophic cardiomyopathy: from bench to the clinics[J]. J Cardiovasc Electrophysiol, 2008, 19(1):104-110.
- [10] Carrier L, Mearini G, Stathopoulou K, et al. Cardiac myosin-binding protein C (MYBPC3) in cardiac pathophysiology[J]. Gene, 2015, 573(2):188-197.
- [11] Murphy SL, Anderson JH, Kapplinger JD, et al. Evaluation of the Mayo Clinic phenotype-based genotype predictor score in patients with clinically diagnosed hypertrophic cardiomyopathy[J]. J Cardiovasc Transl Res, 2016, 9(2):153-161.
- [12] Walsh R, Thomson KL, Ware JS, et al. Reassessment of Mendelian gene pathogenicity using 7,855 cardiomyopathy cases and 60,706 reference samples[J]. Genet Med, 2017, 19(2):192-203.
- [13] 杨坤瑾,董雪琪,肖嫣,等. 家族性肥厚型心肌病致病突变检测及基因型表型关联分析[J]. 中国心血管杂志, 2017, 22(6):408-412.
- [14] 罗晓亮,吴桂鑫,王虎,等. 心脏肌球蛋白结合蛋白 C 基因 Tyr842Ter 突变致肥厚型心肌病表型及随访研究[J]. 中国分子心脏病学杂志, 2017, 17(6):2299-2301.
- [15] Mohamed IA, Krishnamoorthy NT, Nasrallah GK, et al. The role of cardiac myosin binding protein C3 in hypertrophic cardiomyopathy-progress and novel therapeutic opportunities[J]. J Cell Physiol, 2017, 232(7):1650-1659.
- [16] 张智文,王婷,杨海涛. 肥厚型心肌病家系携带 ACTN2、MYBPC3 和 TNNI3 基因突变分析[J]. 临床心血管病杂志, 2020, 36(2):166-169.
- [17] 戴霞飞,李小平. 肥厚型心肌病的遗传学进展[J]. 医学综述, 2018, 24(20):3953-3958.

(收稿日期:2020-11-04;修回日期:2021-02-01)