

心肌病

32例儿童心肌病基因检测与临床特征分析*

郑奎^{1,2} 张英谦¹ 刘露^{1,3} 武菲^{1,2} 姜美娜^{1,2} 郝京霞¹ 李博¹

[摘要] 目的:探讨基因检测对儿童心肌病遗传病因的诊断价值,并分析其临床特征及基因型-表型的关系。方法:回顾性分析2018年1月—2020年12月收治的32例心肌病患者临床资料及基因结果。根据患儿基因结果分为基因突变阳性(A组)17例和基因突变阴性(B组)15例,并对比两组首诊左心室射血分数(LVEF)、随诊1年结局(是否死亡)之间的差异。结果:基因突变阳性率为53.1%(17/32),其中新生突变约占35.3%(6/17),临床意义不明(VUS)者46.9%(15/32)。随诊1年死亡率为28.1%(9/32),其中A组47.1%(8/17),B组6.7%(1/15),差异有统计学意义($P=0.018$)。9例死亡患儿的突变基因为GAA 4例、TTN 3例、LMNA和TAZ各1例,其中1例GAA(c.875A>G)基因的致病性目前被分类为VUS。32例心肌病患者以腹胀、食欲欠佳等症状最常见,仅少部分(6.2%)患儿以晕厥、休克等症状就诊。32例患儿LVEF为(49.9±18.1)%,A组LVEF为(50.8±17)%,B组LVEF为(48.9±19.8)%,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:儿童心肌病缺乏特异性临床表现。基因突变阳性患儿近期预后相对较差。特别是GAA、LMNA、TAZ、TTN基因变异相关心肌病患者,大多近期预后不良。

[关键词] 儿童;心肌病;遗传;基因检测

DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2022.07.010

[中图分类号] R542.2 **[文献标志码]** A

Gene detection and clinical characteristics analysis of cardiomyopathy in 32 children

ZHENG Kui^{1,2} ZHANG Yingqian¹ LIU Lu^{1,3} WU Fei^{1,2}
LOU Meina^{1,2} HAO Jingxia¹ LI Bo¹

(¹Department of Cardiology, Hebei Children's Hospital, Hebei Provincial Key Laboratory of Pediatric Cardiovascular Disease, Shijiazhuang, 050031, China; ²Graduate School of Hebei Medical University; ³Graduate School of Hebei North University)

Corresponding author: ZHANG Yingqian, E-mail: zhangyingqian666@163.com

Abstract Objective: To investigate the diagnostic value of genetic testing for the genetic etiology of cardiomyopathy in children, and to analyze its clinical features and genotype-phenotype relationship. **Methods:** The clinical data and genetic results of 32 children with cardiomyopathy admitted from January 2018 to December 2020 were retrospectively analyzed. According to the genetic results of the children, they were divided into gene mutation-positive group A(17 cases) and gene mutation-negative group B(15 cases), and compared the left ventricular ejection fraction(LVEF) at the first diagnosis and the 1-year follow-up outcome(death or not) between the two groups. **Results:** The positive rate of gene mutation was 53.1%(17/32), of which de novo mutations accounted for about 35.3%(6/17). The percent of unknown clinical significance(VUS) were 46.9%(15/32). The mortality rate one-year follow-up was 28.1%(9/32), of which 47.1%(8/17) in group A and 6.7%(1/15) in group B, with a statistically significant difference($P=0.018$). The mutated genes of the 9 dead cases were GAA of 4 cases, TTN of 3 cases, LMNA of 1 case and TAZ of 1 case. Among them, 1 case of GAA(c.875A>G) gene was currently classified as VUS. Among the 32 children with cardiomyopathy, abdominal distension and poor appetite were the most common symptoms, and only a small number(6.2%) of children presented with syncope and shock. The LVEF of 32 children was(49.9±18.1)%. The LVEF of group A was(50.8±17)%, and the LVEF of group B was(48.9±19.8)%, with no significant difference($P>0.05$). **Conclusion:** Children with cardiomyopathy lack specific clinical manifestations. The short-term prognosis of children with positive gene mutation is rela-

*基金项目:河北省医学科学研究项目(No:20220714)

¹河北省儿童医院心内科 河北省小儿心血管重点实验室(石家庄,050031)

²河北医科大学研究生学院

³河北北方学院研究生学院

通信作者:张英谦,E-mail:zhangyingqian666@163.com

tively poor. Especially in children with cardiomyopathy associated with GAA, LMNA, TAZ, and TTN gene variants, most of them have poor short-term prognosis.

Key words child; cardiomyopathy; inherited; genetic testing

儿童心肌病是一种无法用异常负荷条件、血流动力学、心脏解剖方面等解释引起心肌结构及功能异常为特征的心肌疾病。与成人心肌病相比,其病因复杂、异质性强、预后差,常导致患儿心源性猝死(sudden cardiac death, SCD)和心力衰竭(heart failure, HF)^[1-2]。特别是肥厚型心肌病(hypertrophic cardiomyopathy, HCM)、扩张型心肌病(dilated cardiomyopathy, DCM)近期预后差,约21%的DCM患儿会在确诊后第1年内死亡,约46%的DCM患儿5年内需要心脏移植或死亡,潜在病因及发病年龄决定着患儿的预后^[2-3]。遗传相关病因在儿童心肌病中占有重要地位,近年来随着二代测序技术(Next-generation sequencing, NGS)的发展和运用,成人心肌病遗传研究已取得显著成绩,但关于儿童心肌病的遗传基础资料研究报道较少^[4-6]。目前是否应对所有新诊断的心肌病患者均进行基因检测也存在争议^[6-7]。如何进一步提高儿童心肌病遗传病因诊断、突变基因致病性分类以及精准治疗,也是当前儿科医生正面临的巨大挑战。本研究通过总结32例心肌病患儿的临床特征、心脏超声以及基因检测等结果,探讨基因检测对儿童心肌病的遗传突变检出率以及基因型-表型关系对患儿的近期预后评估价值,现报道如下。

1 对象与方法

1.1 对象

收集2018年1月—2020年12月在河北省儿童医院内科诊断的32例心肌病患儿的临床资料(包括临床症状、心肌病或SCD家族史、心电图、超声心动图等)、随访1年结局和基因结果。32例患儿年龄中位数为30个月,男20例、女12例,男女比例为5:3。排除炎症性、药物中毒性、自身免疫、结构性心脏病等因素引起的心肌病患者,并结合《儿童心肌病的遗传学分子诊断》^[7],将32例患儿分别诊断为DCM 14例、HCM 10例、限制型心肌病(restrictive cardiomyopathy, RCM)2例、左室心肌致密性不全(left ventricular noncompaction cardiomyopathy, LVNC)6例,本次诊断中无致心律失常性右室心肌病患者,考虑与其发病率低相关。并根据基因检测结果将32例患儿分为基因突变阳性(A组)17例和基因突变阴性(B组)15例,A组年龄中位数为12个月,B组年龄中位数为96个月。本研究通过河北省儿童医院伦理委员会批准,同时获得患儿本人或家长理解并签署知情同意书。

1.2 基因检测

均选用全外显子测序(whole-exome sequencing, WES)进行基因分析,由信诺百世基因检测公

司完成检测。抽取每例患儿2 mL血液,提取样本的基因组DNA,经片段化、连接接头、扩增纯化后,使用杂交捕获方法制备DNA文库,再采用高通量测序平台检测人类全外显子组中20 099个基因的外显子区域及旁侧内含子区域(20 bp)。根据2015年版美国医学遗传学与基因组学会(ACMG)指南对变异的致病性进行分类。当检测出明确或可能与受检者临床表型相关的基因变异时,并采用sanger测序验证。基因突变阳性定义为实验室报告的致病变异或疑似致病变异,临床意义未明(VUS)为基因突变阴性。

1.3 超声心动图

收集32例患儿首次入院时超声心动图的检查结果,主要为左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)。均采用日本生产的Toshiba超声心动图机,由河北省儿童医院心脏超声科完成检查。

1.4 统计学处理

采用SPSS 26.0软件进行数据分析。计数资料以百分比(%)表示。A、B两组间1年死亡率的比较采用卡方检验及Fisher确切概率法;A、B两组间的首诊时LVEF值比较采用两独立样本 t 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基因结果

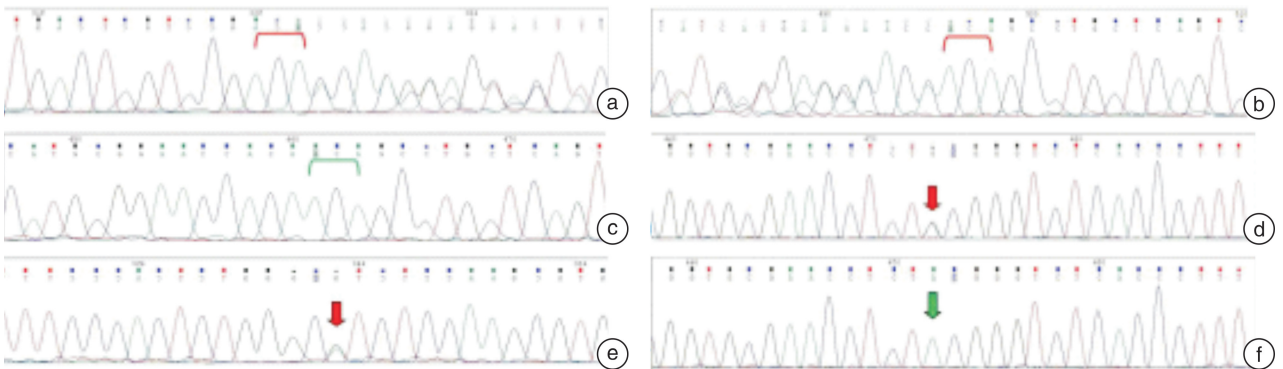
53.1%(17/32)的患儿为致病变异或疑似致病变异,其中新生突变约占35.3%(6/17),46.9%(15/32)的患儿为VUS。HCM突变阳性率为70%(7/10),DCM突变阳性率为42.9%(6/14),RCM突变阳性率为100%(2/2),LVNC突变阳性率为33.3%(2/6)。RCM突变检出率为100%(2/2),考虑到其发病率低,样本量少,其遗传诊断率意义不大。本研究常见基因变异为GAA、TTN、MYH7,17例基因突变阳性患儿基因结果见表1和图1。

2.2 临床特征及心脏超声结果

32例心肌病患者多以腹胀、食欲欠佳等症状最常见,仅少部分(6.2%)患儿以晕厥、休克等症状而就诊,具体32例心肌病患者入院时临床表现及体征见图2。32例患儿1年内死亡率为28.1%(9/32),其中A组47.1%(8/17),B组6.7%(1/15),差异有统计学意义($P = 0.018, P < 0.05$)。32例患儿LVEF为 $(49.9 \pm 18.1)\%$,A组LVEF为 $(50.8 \pm 17)\%$,B组LVEF为 $(48.9 \pm 19.8)\%$,差异无统计学意义($P > 0.05$)。32例患儿的LVEF结果见表2、3。

表 1 17 例基因突变阳性患儿的基因结果
Table 1 Genetic results of the 17 gene mutation-positive children

基因	性别	核苷酸	氨基酸	变异分类	变异来源
GAA	男	c. 2853G>A	p. W851X	疑似致病	双亲
		c. 2853G>A	p. W851X	疑似致病	
GAA	男	c. 118C>T	p. R40X	致病	父亲
MYH7	男	c. 1357C>T	p. R453C	致病	母亲
MYH7	男	c. 2563_2565delGAG	p. E855del	疑似致病	新生突变
MYH7	女	c. 602T>C	p. I201T	致病	母亲
GAA	女	c. 1634C>T	p. P545L	致病	母亲
GAA	女	c. 1822C>T	p. R608X	致病	双亲
		c. 1983G>A	p. W661X	致病	
LMNA	男	c. 917T>G	p. L306R	致病	新生突变
TTN	男	c. 78938delA	p. His26313Profs * 2	疑似致病	母亲
TTN	女	c. 5072_5074del	p. 1691_1692del	疑似致病	新生突变
TTN	男	c. 4714C>T	p. R1572X	疑似致病	父亲
FBN1	女	c. 3596A>G	p. D1199G	疑似致病	新生突变
TAZ	男	c. 364_370+23delTGCCGAGGTGAGCTGCTCCTCC	p. C122fs * 15	疑似致病	母亲
BAG3	男	c. 626C>T	p. P209L	致病	新生突变
TNNI3	男	c. 573G>A	p. W191X	致病	新生突变
CTNNA3	男	c. 1126C>T	p. Q376X	疑似致病	母亲
SCN5A	男	c. 3356G>A	p. W1119X	疑似致病	父亲



a: 先证者 c. 2024_202delACA(p. N675del); b: 先证者母亲 c. 2024_202delACA(p. N675del) 突变; c: 先证者父亲 c. 2024_202delACA(p. N675del) 正常; d: 先证者 c. 875A>G(p. Y292C) 突变; e: 先证者父亲 c. 875A>G(p. Y292C) 突变; f: 先证者母亲 c. 875A>G(p. Y292C) 正常。

图 1 死亡 GAA 基因突变阴性患儿及其父母的 sanger 测序

Figure 1 sanger sequencing of dead GAA gene mutation-negative children and their parents

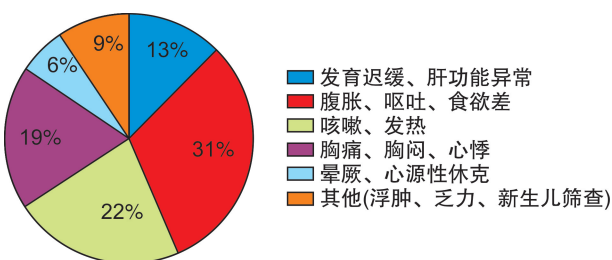


图 2 32 例心肌病患儿入院时临床症状及体征分布图
Figure 2 Distribution chart of clinical symptoms and signs at admission in the 32 children with cardiomyopathy

3 讨论

儿童心肌病的定义和分类一直存在争议, 目前其发病率及自然史尚不清楚, 近年来我国儿童心肌病发病人数有逐年升高的趋势^[1,8]。根据病因可分为原发性心肌病和继发性心肌病, 原发性心肌病包括特发性心肌病和遗传性/家族性心肌病, 继发性心肌病包括炎症性心肌病、先天性代谢缺陷、畸形综合征、线粒体病、神经肌肉疾病等^[1,7]。本研究中与基因变异相关的 DCM 和 HCM 近期预后较差, A 组 1 年内死亡率约为 47.1%(8/17), B 组约为 6.7%(1/15), 差异有统计学意义($P=0.018$), 其两组对比结果见表 2、3。本研究中患儿以消化

道症状最常见,只有少部分(6.2%)患儿以晕厥、休克等症状就诊,如不及时行心脏超声等检查易漏诊。有研究用异基因造血干细胞移植治疗 GATA

基因缺陷导致的 Emberger 综合征和 MonoMAC 综合征^[9]。未来包括基因治疗或骨髓干细胞移植可能会突破传统儿童心肌病的治疗手段。

表 2 17 例基因突变阳性患儿临床资料及基因型-表型关系

Table 2 Clinical data and genotype-phenotype relationship of the 17 gene mutation-positive children

病例	首诊年龄/月	基因结果	首诊心脏超声结果	主要诊断	家族史	随访 1 年是否死亡	疾病/表型	首诊时 LVEF/%
1	7	GAA	室间隔及左心室后壁增厚	HCM、GSDII	无	是	GSDII	46
2	3	GAA	左室及室间隔增厚	HCM、GSDII	无	是	GSDII	64
3	36	MYH7	室间隔、左室及右室部分心尖部增厚	HCM	无	否	DCM、HCM、LVNC	65
4	6	MYH7	室间隔、左室及右室心尖部增厚	HCM	无	否	DCM、HCM、LVNC	31
5	7	GAA	室间隔及左室壁肌层增厚,回声增强	HCM、GSDII	无	是	GSDII	52
6	2	GAA	室间隔及左室壁肌层及内膜增厚	HCM、GSDII	无	是	GSDII	73
7	54	MYH7	肥厚型心肌病、左室舒张功能减低	HCM	无	否	DCM、HCM、LVNC、Laing 远端肌病	78
8	24	LMNA	全心大、部分心肌结构疏松、肺动脉高压	DCM	无	是	DCM	38
9	96	TTN	全心大、左心显著	DCM	无	是	DCM、HCM、ARVC	45
10	12	TTN	左心大、左心室部分心肌组织结构疏松	DCM	姐姐和父亲	是	DCM、salih 肌病	29
11	11	CTNNA3	全心大、左室部分心肌组织疏松、增厚,肌小梁增大	DCM	无	否	ARVC、心肌病 13 型	27
12	84	FBN1	主动脉窦部增宽、左室增大	DCM	无	否	马凡综合征	38
13	8	TAZ	左心室大、心肌组织结构疏松,增厚,肌小梁粗大	LVNC	无	是	Barth 综合征、DCM	70
14	156	TTN	左右室心肌组织结构疏松、增厚、肌小梁粗大	LVNC	姥姥	是	DCM、HCM、salih 肌病	28
15	84	BAG3	双心房大、左室心包增厚、舒张功能减低	RCM	无	否	DCM	64
16	12	TNNI3	双心房扩张、双心室舒张功能减低	RCM	无	否	DCM、HCM、RCM	54
17	108	SCN5A	正常	长 QT 综合征	无	否	长 QT 综合征、DCM	62

表 3 15 例基因检测阴性患儿的临床资料

Table 3 Clinical data of the 15 children with negative genetic testing

病例	首诊年龄/月	首诊心脏超声结果	家族史	随访 1 年是否死亡	临床诊断	首诊时 LVEF/%
1	144	室间隔增厚、左侧冠状动脉、主肺动脉增宽	爷爷	否	HCM	83
2	8	室间隔及左室后壁增厚、心内膜回声增强	无	是	HCM	72
3	156	左心房、室间隔及部分左室间隔增厚	无	否	HCM	74
4	132	左心室大	无	否	DCM	66
5	6	左室大、左室内膜增厚	无	否	DCM	30
6	48	左室、房增大、左室壁厚度偏薄	无	否	DCM	30
7	108	左室稍大、左室心尖心肌结构稍疏松	无	否	DCM	63
8	120	左室稍增大、左室部分心肌结构疏松	无	否	DCM	63
9	96	左心大、左心室内膜增厚、心尖部心肌组织结构疏松	无	否	DCM	55
10	120	左心大、左心室内膜增厚、局部心肌组织结构疏松	无	否	DCM	29
11	7	左心大、左心室心尖部心肌组织结构疏松、增厚	祖母	否	DCM	42
12	7	左心室大、左心室心肌组织结构疏松、增厚、肌小梁粗大	无	否	LVNC	32
13	132	左心大,左、右室心尖部心肌组织结构稍疏松、肌小梁粗大	无	否	LVNC	25
14	24	左心室大、部分心肌组织结构疏松、肌小梁粗大	父亲和奶奶	否	LVNC	30
15	6	全心大、左室部分心肌组织疏松、增厚、肌小梁增大	无	否	LVNC	40

研究儿童心肌病基因型-表型的关系将来有助于预测患儿的预后以及协助变异基因的致病分类。由于儿童心肌病的遗传异质性强,患儿可同时合并多个基因变异、基因型-表型有时相互重叠以及发病年龄依赖的外显率等特点^[6],因此很难发现其基因型-表型之间的密切关系。本研究采用 WES,共检测出 17 例(53.1%)突变基因。Quiat 等^[10]研究表明许多具有阳性 DCM 家族史的患儿,其在行基因检测中并未检测出相关致病变异。本研究中 3 例具有阳性家族史的患儿,也未检测出相关致病变异,提示有潜在的致病变异可能需要进一步研究发现。由于 WES 对检测大片段缺失/重复、拷贝数异常(CNV)及非编码区域或线粒体 DNA(mtDNA)突变等检测能力有限,可能需要选用全基因组测序(whole-genome sequencing, WGS)或新一代第三代基因测序技术(The third generation sequencing, TGS)等进一步研究, WGS 可识别包括 CNV、致病的单核苷酸变异和(或)多基因等致病变异有利于发现新突变基因^[10]。但同时由于 NGS 常采用短读法(150~300 bp),许多罕见疾病仍未被 NGS 完全诊断,包括结构变异(SVs)、重复元件、修饰因子等^[11]。TGS 主要为 PacBio 平台采用的单分子实时(SMRT)技术,其在基因组测序研究方面较 NGS 能提供快速、精准、全面的基因数据,此外还能检测包括表观遗传修饰、区分假基因、种系镶嵌现象等^[11],未来随着 TGS 的发展和应用可能会发现更多与儿童心肌病相关的潜在致病变异。

本研究分别发现了 3 例 MYH7、4 例 GAA 基因突变相关的 HCM 患儿,其中 4 例 GAA 基因突变患儿近期预后差,均在随诊 1 年内死亡。Rupp 等^[4]对 36 例儿童 HCM 遗传研究表明约 80%的患儿可通过基因检测明确遗传诊断。编码肌节蛋白的 MYH7 和 MYBPC3 基因为其最常见基因变异类型,此外约 50%~60%的 HCM 患儿在青春期或青春期以后才表现出肌节蛋白遗传缺陷相关临床症状^[4,12]。同时有研究发现编码肌节蛋白基因相关的 HCM 患儿整体预后相对较好,估计 5 年生存率超过 80%,但综合征性疾病或婴儿时期发病的患者整体预后较差^[13]。GAA 基因变异可引起庞贝病(Popme 病),又称糖原贮积症 II 型(GSD II)是儿童继发性 HCM 最常见的病因^[7]。GAA 基因突变可导致酸性 α -葡萄糖苷酶(GAA)绝对或相对缺乏,从而致使溶酶体内糖原积累,特别是在骨骼肌和心肌组织中,根据发病年龄、疾病严重程度根据以及残留 GAA 酶活性,可分为婴儿型 Popme 病(IOPD)和晚发型 Popme 病(LOPD)^[14]。IOPD 进展快、预后差,其显著的特征是 HCM,如不及时行重组人葡萄糖苷酶替代治疗,患儿通常会 1 年内死亡^[7,11]。因此,婴儿型 Popme 病的早期诊断、早期

治疗,对延展患儿寿命有着极为重要的意义。此外,本研究还发现了 1 例 HCM,目前其 GAA 基因致病性分类为 VUS,但其在随访的第 1 年内死亡。我们怀疑该基因突变可能为致病变异,其 sanger 测序见图 1,未来随着该突变致病性分类的研究,其致病性分类可能会发生变化。

本研究中 DCM 的基因检出率约为 42.9%(6/14),2 例 TTN、1 例 LMNA、1 例 FBN1 和 1 例 CTNNA3 基因,还包括 1 例 SCN5A 基因突变与 DCM 相关表现为长 QT 综合征的患儿。编码肌节蛋白和细胞骨架蛋白基因突变为儿童 DCM 最常见突变类型,其中以 TTN 突变最为多见^[4]。早期和危及生命的心律失常与基因突变有关,特别是截断 TTN 突变和 LMNA 突变,此外 TPM1、TNNI3 和 CACNA1C 基因突变导致 DCM 的患儿也多预后不良^[15-16]。本研究中有 2 例 TTN 基因相关的 DCM,其中 1 例 TTN 突变引起的 DCM 患儿在 8 岁时死亡。核膜蛋白 LMNA 基因变异可导致 DCM,携带该基因变异的患儿多预后不良,同时可伴有心脏传导系统功能缺陷随时有发生心源性猝死的风险^[7,16]。SCN5A 基因突变可导致 DCM、长 QT 综合征、Brugada 综合征等,该基因突变导致的 DCM 常显示出年龄依赖的外显率和随年龄增长的表型,并与潜在的致命性室性心律失常有关,对发生过心室颤动或室性心动过速伴血流动力学不稳的患儿建议均应行植入式除颤器预防性治疗^[17]。该患儿以心悸为主要表现就诊,目前还未出现心脏扩大等表现,心电图提示高度房室传导阻滞、交界性逸搏及窦性停搏,因此建议其进一步行植入永久性人工心脏起搏器治疗。

此外本研究还诊断了 2 例 RCM,分别为 BAG3 和 TNNI3 突变,该 2 例患儿目前预后良好。RCM 在儿童心肌病中约占不到 5%,临床症状包括快速出现心力衰竭、晕厥和 SCD,其预后不良,常与其他心肌病的表型重叠,特别是 HCM^[2]。编码肌小节和细胞结构蛋白基因包括 TNNI3、MYH7、MYBPC3、ACTC1、TNNT2 为 RCM 常见的突变基因类型^[7]。其中 BAG3 突变的常见表型为 DCM,但本研究该患者表型为 RCM,其心脏超声结果见表 2。LVNC 是否作为一种单独心肌病的定义仍存在争议,其特征是以左心室出现粗大肌小梁和小梁间深陷隐窝,常表现为进行性 HF、危及生命的心律失常和血栓栓塞,左心室收缩功能障碍和心律失常与患儿死亡率增加相关^[2,7]。本研究中 LVNC 和 DCM 的临床表型多有重叠,共诊断了 2 例分为 TNN 和 TAZ 突变导致的 LVNC,2 例患者预后不良,均在确诊后随访 1 年内死亡。

综上所述,儿童心肌病的临床症状不典型,遗传异质性强,目前是否对所有新诊断的心肌病患儿

均行基因诊断还存在争议。有研究报道儿童炎症性 DCM 或肿瘤患儿应用化疗物引起的 DCM 也能发现相关致病变异^[18]。将来随着基因治疗及检测技术的发展和费用的降低,对所有新诊断的心肌病患儿均行基因检测有可能实现普及。本研究中 TTN、TAZ 基因变异导致的 DCM 多与 LVNC 临床表型相互重叠,同时发现 GAA、LMNA、TAZ、TTN 等基因变异相关的心肌病患儿近期预后多不良。值得注意的是本研究中有 3 例阳性家族史的先证者 WES 未测出相关致病基因变异,提示可能有潜在致病变异需要进一步研究发现。本研究不足之处为样本量偏少,先证者基因检测阳性的一级家属均未行基因级联筛查;个体化治疗对患儿预后影响较大,同时目前随访时间短,基因型-表型对患儿的远期预后评估有待进一步追踪。尽管有这些不足,但了解心肌病患儿的遗传基础,有助于指导患儿个体化治疗、预后评估、一级家属的心脏评估、遗传咨询以及将来的基因治疗研究。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 傅立军,张浩. AHA 儿童心肌病的分类和诊断科学声明解读[J]. 中国循环杂志,2019,34(S1):49-53.
- [2] De Angelis G, Bobbo M, Paldino A, et al. Cardiomyopathies in children: classification, diagnosis and treatment[J]. *Curr Opin Organ Transplant*, 2020, 25(3): 218-230.
- [3] Fadl S, Wähler H, Fall K, et al. The highest mortality rates in childhood dilated cardiomyopathy occur during the first year after diagnosis[J]. *Acta Paediatr*, 2018, 107(4):672-677.
- [4] Rupp S, Felimban M, Schänzer A, et al. Genetic basis of hypertrophic cardiomyopathy in children[J]. *Clin Res Cardiol*, 2019, 108(3):282-289.
- [5] Orphanou N, Papatheodorou E, Anastasakis A. Dilated cardiomyopathy in the era of precision medicine: latest concepts and developments[J]. *Heart Fail Rev*, 2021, 14:1-19.
- [6] Ware SM, Wilkinson JD, Tariq M, et al. Genetic causes of cardiomyopathy in children: first results from the pediatric cardiomyopathy genes study[J]. *J Am Heart Assoc*, 2021, 10(9):e017731.
- [7] 傅立军. 儿童心肌病的遗传学分子诊断[J]. *中华儿科杂志*, 2021, 59(2):158-160.
- [8] 中华医学会儿科学分会心血管学组儿童心肌病精准诊治协作组. 2006 年至 2018 年国内 33 家医院 4 981 例住院儿童心肌病调查分析[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2021, 36(13):983-989.
- [9] 任媛媛,张然然,张丽,等. GATA2 缺陷 2 例报告及文献复习[J]. *临床血液学杂志*, 2021, 34(1):41-44.
- [10] Quiat D, Witkowski L, Zouk H, et al. Retrospective analysis of clinical genetic testing in pediatric primary dilated cardiomyopathy: testing outcomes and the effects of variant reclassification[J]. *J Am Heart Assoc*, 2020, 9(11):e016195.
- [11] Xiao T, Zhou W. The third generation sequencing: the advanced approach to genetic diseases[J]. *Transl Pediatr*, 2020, 9(2):163-173.
- [12] 林丽容,卢荔红,胡雪群,等. 家族性肥厚型心肌病 MYBPC3 基因变异及其临床表型分析[J]. *临床心血管病杂志*, 2021, 37(6):557-560.
- [13] Norrish G, Kaski JP. The risk of sudden death in children with hypertrophic cardiomyopathy[J]. *Heart Fail Clin*, 2022, 18(1):9-18.
- [14] Viamonte MA, Filipp SL, Zaidi Z, et al. Phenotypic implications of pathogenic variant types in Pompe disease[J]. *J Hum Genet*, 2021, 66(11):1089-1099.
- [15] Wang Y, Han B, Fan Y, et al. Next-generation sequencing reveals novel genetic variants for dilated cardiomyopathy in pediatric chinese patients [J]. *Pediatr Cardiol*, 2022, 43(1):110-120.
- [16] Ellepola CD, Knight LM, Fischbach P, et al. Genetic testing in pediatric cardiomyopathy[J]. *Pediatr Cardiol*, 2018, 39(3):491-500.
- [17] Wilde AAM, Amin AS. Clinical Spectrum of SCN5A Mutations: Long QT Syndrome, Brugada Syndrome, and Cardiomyopathy [J]. *JACC Clin Electrophysiol*, 2018, 4(5):569-579.
- [18] Herkert JC, Abbott KM, Birnie E, et al. Toward an effective exome-based genetic testing strategy in pediatric dilated cardiomyopathy[J]. *Genet Med*, 2018, 20(11):1374-1386.

(收稿日期:2022-05-05)