

# 核纤层蛋白心肌病的发病机制及诊治要点

田庄<sup>1</sup> 芦阳<sup>2</sup>

**[摘要]** 核纤层蛋白 A/C 位于核膜上。编码核纤层蛋白 A/C 的基因(LMNA)发生突变可通过一系列机制导致机体产生各种疾病,这一系列疾病统称为核纤层蛋白病,扩张型心肌病(dilated cardiomyopathy, DCM)便是其中之一。本文将介绍 LMNA-DCM 的发病率、病理生理机制、临床表型和治疗。

**[关键词]** 核纤层蛋白病;扩张型心肌病;房室传导阻滞;心律失常

**DOI:**10.13201/j.issn.1001-1439.2023.02.002

**[中图分类号]** R542.2 **[文献标志码]** C

## Pathogenesis, diagnosis, and treatment of laminin cardiomyopathy

TIAN Zhuang<sup>1</sup> LU Yang<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>Department of International Medical Service and Cardiology, <sup>2</sup>Department of Internal Medicine, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing, 100730, China)

Corresponding author: TIAN Zhuang, E-mail: tianzhuangcn@sina.com

**Abstract** Lamin A/C is located on the nuclear membrane. Mutations in the gene coding for laminin A/C (LMNA) can lead to a variety of diseases, which is named laminopathy, through a series of mechanisms. Dilated cardiomyopathy(DCM) is one of them. This paper will introduce the incidence and prevalence, pathophysiological mechanism, clinical phenotype, and treatment of LMNA-DCM.

**Key words** laminopathy; dilated cardiomyopathy; atrioventricular block; arrhythmia

核纤层蛋白(laminin)是广泛表达于核内膜上的蛋白质组分,包括 A、B 和 C 三种类型,参与 DNA 复制、细胞周期调节、染色质组织、核稳定性、基因表达和信号转导等多个功能<sup>[1]</sup>。其中 A/C 是 LMNA 基因编码的中间丝核膜蛋白,LMNA 突变导致一系列不同类型的疾病,这些疾病统称为核纤层蛋白病。该病可累及不同脏器,表现为早衰、肌营养不良、家族部分性脂肪营养不良、胰岛素抵抗型糖尿病和扩张型心肌病(dilated cardiomyopathy, DCM)等<sup>[2]</sup>。LMNA 突变导致横纹肌受累所引起心肌收缩功能障碍及伴发心律失常的疾病被称为 LMNA 心肌病<sup>[3]</sup>。

### 1 流行病学

DCM 是全世界心力衰竭和心源性死亡的主要原因,估计患病率为 1/500 或更高。有研究显示导致 DCM 的基因突变中,LMNA 为第 2 位,通过常染色体显性遗传,占 5%~10%<sup>[4]</sup>。对于同时出现 DCM 和传导障碍的患者,LMNA 基因突变可占到

33%<sup>[5]</sup>。在所有存在 LMNA 突变的人群中,85% 存在心脏受累。LMNA 突变导致 DCM 外显率极高,60 岁以上者几乎 100% 存在心脏受累并出现临床症状<sup>[6]</sup>。

### 2 致病机制

LMNA 基因编码的 lamin A/C 蛋白是细胞核膜的主要组成成分,但其与心肌细胞的收缩功能和节律并不直接相关。因此相较于其他基因突变导致的 DCM,LMNA 突变引起 DCM 的致病机制至今未被阐释清楚。近期一些基因突变动物模型以及利用诱导多能干细胞衍生的心肌细胞(induced pluripotent stem cells derived cardiomyocytes, iP-SC-CM)的研究对致病信号通路进行了探索,总结起来有以下发现。

#### 2.1 基因突变小鼠模型

LMNA<sup>H222P/H222P</sup> 小鼠模型研究显示,丝裂原活化蛋白激酶(MAPKs)和蛋白激酶 B(AKT)/哺乳动物雷帕霉素复合物雷帕霉素(mTOR)信号通路在心脏表型出现之前早期阶段被激活,包括 c-Jun N 末端激酶(JNK)、p38 $\alpha$  和磷酸化丝裂原活化蛋白激酶激酶 1/2 抗体(MEK1/2)、蛋白激酶 B(AKT)/哺乳动物雷帕霉素复合物 1 的靶点(mTORC1)和转化生长因子- $\beta$ (TGF- $\beta$ )信号的上

\*基金项目:中央高水平医院临床科研业务费(No:2022-PUMCH-B-098)

<sup>1</sup>中国医学科学院北京协和医院国际医疗部 心内科(北京, 100730)

<sup>2</sup>中国医学科学院北京协和医院内科

通信作者:田庄, E-mail: tianzhuangcn@sina.com

调,晚期阶段出现 WNT/ $\beta$ -连环蛋白信号下调<sup>[7-9]</sup>。这些信号通路在 LMNA 心肌病的人类心脏样本中得到证实。

## 2.2 iPSC-CM

Joseph Wu 团队建立 LMNA k117fs 突变的 iPSC-CM 后研究发现,突变所致单倍剂量不足会影响染色质的分布异常。上调的基因显著富集在血小板衍生生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF),能够激活钙信号调控的关键蛋白如 II 型蓝尼丁受体和 D 型钙调磷酸酶 II 的磷酸化水平,最终导致心肌细胞中钙调控失常、电生理紊乱和心律失常。PDGF 通路抑制剂(克雷诺拉尼和舒尼替尼)对 k117fs iPSC-CMs 处理,可以减少上述关键蛋白的磷酸化,缓解  $Ca^{2+}$  异常和心律失常<sup>[10]</sup>。

## 3 临床表现

LMNA 心肌病主要表现为 DCM 或者传导异常,二者可以独立出现或者重叠。LMNA 可以表现为单纯的心室扩张、致心律失常性心肌病、无心室扩张的收缩功能减低以及 DCM。与其他形式的非缺血性 DCM 相比,LMNA 心肌病通常进展快速,恶性心律失常和心脏移植的发生率更高<sup>[6]</sup>;而通常不合并明显扩大的心腔或者变薄的室壁。

LMNA 心肌病与其他特发性 DCM 的不同之处在于其心律失常的发生率相对较高,包括传导系统缺陷和各种快速性心律失常<sup>[11]</sup>。最早出现的是传导系统受累,通常表现为窦性心动过缓、病态窦房结综合征或任何程度的房室传导阻滞,可以单独出现,或与房性或室性快速性心律失常伴随出现。心房纤维颤动(房颤)发生率高,而且可以在 DCM 出现 10 年之前发生,这是与其他 DCM 合并房颤的不同之处。室性心律失常也比较常见,持续性室性心动过速(室速)和心室颤动(室颤)是 LMNA 心肌病心脏性猝死(sudden cardiac death, SCD)的主要原因,甚至在超声心动图未发现或者仅有轻度心室结构和功能异常时<sup>[12]</sup>。

LMNA 突变可累及多个系统,除心脏外,还可以累及神经肌肉、代谢和衰老过程,如 Emery-Dreyfuss 肌营养不良和肢带肌营养不良、部分脂肪营养不良和胰岛素抵抗以及 Hutchinson-Gilford 早衰综合征等<sup>[2]</sup>。

DCM 患者合并猝死、传导异常家族史或者合并肌营养不良、脂肪萎缩或者早老表现时应怀疑与 LMNA 相关。基因检测显然是确定疾病病因的关键诊断工具。通过鉴定 LMNA 基因中的杂合致病变异,可以明确 LMNA 诊断。

## 4 风险评估

LMNA 突变会导致 SCD 风险增加。欧洲的一项大型队列研究显示,男性、非错义突变、左室射血分数  $< 45\%$  和非持续性室速是 LMNA 突变患

者发生致命性室性心律失常的独立危险因素(室性心律失常发生在具有 2 个以上危险因素的患者中)<sup>[13]</sup>。之后 Karim Wahbi 等提出一个 5 年风险预测模型,包括非持续性室速、左室射血分数、男性、非错义基因突变、一度及以上房室传导阻滞 5 个危险因素,可以通过在线计算器评估风险(<https://lmna-risk-vta.fr>),结果  $\geq 7\%$  可以预测 96.2% 的威胁生命的室速<sup>[14]</sup>。2022 年 ESC 室性心律失常患者管理及心源性猝死预防指南指出,为避免在 LMNA 基因携带者中导致过度安装埋藏式心脏复律除颤器(ICD),建议估测 5 年风险  $\geq 10\%$  并有一项明显的心脏表型(非持续性室速、左室射血分数  $< 50\%$  或房室传导阻滞)的患者安装 ICD(II a 推荐)。与其他 DCM(包括缺血性)的一级预防策略有所不同<sup>[15]</sup>。

## 5 治疗

### 5.1 心力衰竭

LMNA 心肌病合并 DCM 时可使用射血分数减低心力衰竭常规药物,这些药物可能短期改善左室结构和功能,但长期治疗效果不清楚。心脏移植或者心室辅助装置可考虑用于晚期心力衰竭患者。

### 5.2 心律失常

对于房颤可以考虑药物转复或者消融;无法转复时可用抗凝和控制心室率药物治疗,LMNA 心肌病合并房颤时不论 CHADS-VASC 评分均应考虑抗凝<sup>[16]</sup>。室性心律失常主要考虑抗心律失常药物以及上述风险评估后 ICD 植入,消融效果往往欠佳。缓慢性心律失常可以考虑植入起搏器,但起搏器植入不能减少 LMNA 心肌病猝死风险,建议在植入起搏器之前采用上述计算器进行风险评估,如果有 ICD 适应证,则考虑植入 ICD 代替起搏器。

### 5.3 新治疗方法

基于上述的转基因动物及 iPSC-CM 的研究结果,一些药物在 LMNA 心肌病动物模型或患者中进行了试验,包括 MEK1/2 小分子变构抑制剂(PD98059 和司美替尼)<sup>[17]</sup>、JNK 抑制剂(SP600125 和 Calbiochem)、P38 $\alpha$  小分子抑制剂(ARRY-371797)<sup>[18]</sup>、AKT/mTOR 通路调节剂(西罗莫司)以及哒嗪酮衍生物钙增敏剂 SCH00013 等<sup>[19]</sup>,显示能够改善左室大小、功能以及纤维化。

### 5.4 基因治疗

目前已经有针对第 11 外显子的反义寡核苷酸方法,可能通过减少 LMNA A 来治疗早衰<sup>[20]</sup>。这种方法可能适用于由第 11 外显子错义突变引起的 LMNA 心肌病。腺相关病毒为载体递送基因编辑治疗能够成功纠正小鼠多个器官细胞中的 LMNA 基因,让早衰小鼠变得更年轻有活力,且延长了小鼠的寿命<sup>[21]</sup>。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Stuurman N, Heins S, Aebi U. Nuclear lamins; their structure, assembly, and interactions[J]. *J Struct Biol*, 1998, 122(1-2):42-66.
- [2] Brodsky GL, Muntoni F, Miodini S, et al. Lamin A/C gene mutation associated with dilated cardiomyopathy with variable skeletal muscle involvement[J]. *Circulation*, 2000, 101(5):473-476.
- [3] Fatkin D, MacRae C, Sasaki T, et al. Missense mutations in the rod domain of the lamin A/C gene as causes of dilated cardiomyopathy and conduction-system disease[J]. *N Engl J Med*, 1999, 341(23):1715-1724.
- [4] Haas J, Frese KS, Peil B, et al. Atlas of the clinical genetics of human dilated cardiomyopathy [J]. *Eur Heart J*, 2015, 36(18):1123-1135a.
- [5] Arbustini E, Pilotto A, Repetto A, et al. Autosomal dominant dilated cardiomyopathy with atrioventricular block: a lamin A/C defect-related disease [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2002, 39(6):981-990.
- [6] Hasselberg NE, Haland TF, Saberniak J, et al. Lamin A/C cardiomyopathy: young onset, high penetrance, and frequent need for heart transplantation [J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(10):853-860.
- [7] Le Dour C, Macquart C, Sera F, et al. Decreased WNT/ $\beta$ -catenin signalling contributes to the pathogenesis of dilated cardiomyopathy caused by mutations in the lamin a/C gene [J]. *Hum Mol Genet*, 2017, 26(2):333-343.
- [8] Muchir A, Reilly SA, Wu W, et al. Treatment with selumetinib preserves cardiac function and improves survival in cardiomyopathy caused by mutation in the lamin A/C gene [J]. *Cardiovasc Res*, 2012, 93(2):311-319.
- [9] Chatzifrangkeskou M, Le Dour C, Wu W, et al. ERK1/2 directly acts on CTGF/CCN2 expression to mediate myocardial fibrosis in cardiomyopathy caused by mutations in the lamin A/C gene [J]. *Hum Mol Genet*, 2016, 25(11):2220-2233.
- [10] Lee J, Termglinchan V, Diecke S, et al. Activation of PDGF pathway links LMNA mutation to dilated cardiomyopathy [J]. *Nature*, 2019, 572(7769):335-340.
- [11] Taylor MR, Fain PR, Sinagra G, et al. Natural history of dilated cardiomyopathy due to lamin A/C gene mutations [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2003, 41(5):771-780.
- [12] Kumar S, Baldinger SH, Gandjbakhch E, et al. Long-term arrhythmic and nonarrhythmic outcomes of lamin A/C mutation carriers [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 68(21):2299-2307.
- [13] van Rijsingen IA, Arbustini E, Elliott PM, et al. Risk factors for malignant ventricular arrhythmias in lamin a/c mutation carriers a European cohort study [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 59(5):493-500.
- [14] Wahbi K, Ben Yaou R, Gandjbakhch E, et al. Development and validation of a new risk prediction score for life-threatening ventricular tachyarrhythmias in laminopathies [J]. *Circulation*, 2019, 140(4):293-302.
- [15] Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, et al. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death [J]. *Eur Heart J*, 2022.
- [16] van Rijsingen IA, Bakker A, Azim D, et al. Lamin A/C mutation is independently associated with an increased risk of arterial and venous thromboembolic complications [J]. *Int J Cardiol*, 2013, 168(1):472-477.
- [17] Muchir A, Shan J, Bonne G, et al. Inhibition of extracellular signal-regulated kinase signaling to prevent cardiomyopathy caused by mutation in the gene encoding A-type lamins [J]. *Hum Mol Genet*, 2009, 18(2):241-247.
- [18] Judge DP, Lakdawala NK, Taylor M, et al. Long-term efficacy and safety of ARRY-371797 (PF-07265803) in patients with lamin A/C-related dilated cardiomyopathy [J]. *Am J Cardiol*, 2022, 183:93-98.
- [19] Arimura T, Sato R, Machida N, et al. Improvement of left ventricular dysfunction and of survival prognosis of dilated cardiomyopathy by administration of calcium sensitizer SCH00013 in a mouse model [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 55(14):1503-1505.
- [20] Lee JM, Nobumori C, Tu Y, et al. Modulation of LMNA splicing as a strategy to treat prelamin A diseases [J]. *J Clin Invest*, 2016, 126(4):1592-602.
- [21] Koblan LW, Erdos MR, Wilson C, et al. In vivo base editing rescues Hutchinson-Gilford progeria syndrome in mice [J]. *Nature*, 2021, 589(7843):608-614.

(收稿日期:2022-12-22)