

2022《EHRA/HRS/APHRS/LAHRs 心血管疾病基因检测专家共识》要点解读*

洪葵^{1,2,3} 苏雨豪¹

[摘要] 遗传性心血管疾病是指由基因变异引起,符合孟德尔遗传规律的一系列心血管疾病,常表现出家族性聚集。相关疾病包括长QT综合征、短QT综合征、Brugada综合征等遗传性心律失常综合征,肥厚型心肌病、扩张型心肌病、致心律失常性心肌病等结构性心肌病。随着基因筛查在临床中的应用,临床医生应该如何认识基因筛查的重要性和局限性? 2022《EHRA/HRS/APHRS/LAHRs 心血管疾病基因检测专家共识》概述了基因检测的基本原则,并介绍了遗传性心律失常综合征、心肌病等疾病的基因检测现状,对临床工作具有重要指导意义。

[关键词] 基因检测;遗传性心血管疾病;心律失常

DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2023.03.001

[中图分类号] R541.7 **[文献标志码]** C

Interpretation of the 2022 EHRA/HRS/APHRS/LAHRs expert consensus on genetic testing for cardiac diseases

HONG Kui^{1,2,3} SU Yuhao¹

(¹Department of Cardiology, The Second Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang, 330006, China; ²Department of Medical Genetic, The Second Affiliated Hospital of Nanchang University; ³Jiangxi Provincial Key Laboratory of Molecular Medicine)

Corresponding author: HONG Kui, E-mail: hongkui88@163.com

Abstract Hereditary cardiovascular disease refers to a series of cardiovascular diseases caused by gene variants, in accordance with the rule of Mendelian inheritance, often showing familial aggregation. Related diseases include, but are not limited to, hereditary arrhythmia syndromes such as long QT syndrome, short QT syndrome, Brugada syndrome, and structural cardiomyopathy such as hypertrophic cardiomyopathy, dilated cardiomyopathy, and arrhythmogenic cardiomyopathy. With the application of genetic screening in clinical practice, how should clinicians understand the importance and limitations of genetic screening, the 2022 EHRA/HRS/APHRS/LAHRs Expert Consensus on Genetic Testing for Cardiovascular Diseases Outlines the basic principles of genetic testing and introduces the current status of genetic testing for hereditary arrhythmia syndrome, cardiomyopathy and other diseases, which has important guiding significance for clinical work.

Key words genetic testing; cardiac diseases; arrhythmia

遗传性心血管疾病是指以心血管损害为唯一表型或伴有心血管损害的遗传性疾病,数量达百余种。该类疾病临床表现常高危,不良预后包括卒中、心力衰竭和心脏性猝死(sudden cardiac death, SCD),是年轻人发生SCD的主要原因之一。自2011年《HRS/EHRA通道病和心肌病基因检测专家共识》^[1]发表以来,基因检测在心血管领域取得了显著进展。2022年《EHRA/HRS/APHRS/

LAHRs 心血管疾病基因检测专家共识》^[2](以下简称“共识”),总结回顾了目前基因检测的状态,概述了基因检测的基本原则,讨论了基因检测方法和检测时间选择等科学问题,对临床工作具有重要指导意义。本文将围绕共识与临床相关的重点内容,针对重点疾病进行相关解读。

1 基因检测的选择与解释

临床基因检测的基本原则是,被评估的基因应该有强有力的科学证据支持它们与疾病相关。在检测到与疾病证据相关有限的基因变异时,可能向患者和家属提供不准确的信息。因此,共识强调需要在遗传咨询的支持下,才能对潜在遗传性心脏病

基金项目:江西省技术创新引导类计划(No:20203AEI005)

¹南昌大学第二附属医院心内科(南昌,330006)

²南昌大学第二附属医院医学遗传科

³江西省分子医学重点实验室

通信作者:洪葵,E-mail:hongkui88@163.com

引用本文:洪葵,苏雨豪. 2022《EHRA/HRS/APHRS/LAHRs 心血管疾病基因检测专家共识》要点解读[J]. 临床心血管病杂志,2023,39(3):163-167. DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2023.03.001.

的患者进行基因检测(推荐),否则会扩大基因检测范围,而对临床指导证据不足。对于具有明确特定表型的患者,进行具有明确或强有力证据支持疾病因果关系的基因检测分析是恰当的(推荐)。

为了对遗传变异进行合理解释,2015年美国医学遗传学与基因组学学会(ACMG)提供了一种标准解释方法^[3],将变异分为:致病性(P),可能致病性(LP),不确定临床意义的变异(VUS),可能良性(LB),良性(B)。本次国际共识也指出,基因检测结果(LP/P)可以为先证者提供诊断、预后、治疗选择等相关信息。此外,检测结果还能高危家庭成员的级联筛查提供参考,当结果会影响临床管理时,建议进行级联筛查。专业多学科团队有足够的临床专业知识或证据,可能将该VUS变异升级为P或降级为B。共识指出,临床环境的特定疾病的多学科团队(包括临床疾病专家、临床遗传学家或遗传咨询师和分子遗传学家),可使变异解读能力大大增强(推荐)。

2 遗传性心律失常综合征

2.1 长QT综合征

长QT综合征(long QT syndrome, LQTS)是一种遗传性通道病,以基线心电图(ECG)QT间期延长为特征,常伴有T波异常(如T波切迹、T波双相)^[4]。LQTS的患病率约为1/2 500人^[4],常在儿童或青少年时期出现症状。尖端扭转(torsades de pointes, TdP)是本病的典型心律失常表现。诊断LQTS必须排除继发性原因,如延长QT的药物或电解质失衡等。不仅要评估基础ECG,还要评估运动负荷试验和24 h Holter下的QTc时长。Schwartz评分可以诊断该疾病^[7]。

共识指出,基因检测对LQTS的诊断、预后和治疗都具有重要意义。LQTS相关变异基因主要有减少钾外向电流的基因(KCNQ1和KCNH2)、增加钠内向电流的基因(SCN5A)和增加钙内向电流的基因(CACNA1C)。致病变异的识别有助于风险分层,KCNQ1、KCNH2或SCN5A中致病性变异可提示无症状患者发生致命性心律失常风险。共识指出,应根据患者的临床病史、家族史以及基线ECG、动态ECG和运动负荷试验特征,对有较高概率诊断为LQTS的患者进行6个明确致病基因(KCNQ1、KCNH2、SCN5A、CALM1、CALM2和CALM3)的遗传学检测(推荐)。对于特异性诊断的患者应进行特异性基因分析,如Jervell和Lange-Nielsen综合征患者分析KCNQ1和KCNH1基因, Timothy综合征患者分析CACNA1C基因, Andersen-Tawil综合征患者分析KCNJ2基因,疑似Triadin敲除综合征患者分析TRDN基因(推荐)。需要注意,基因检测阴性也并不能排除临床已诊断的这类疾病。只要在LQTS先证者中发现致病变异,就需要对家庭成员进行级联筛查(推

荐),同时建议相关儿童从出生起(即任何年龄)进行预测性基因检测(推荐)。

2.2 儿茶酚胺敏感性多形性室性心动过速

儿茶酚胺敏感性多形性室性心动过速(Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia, CPVT)是一种罕见的遗传性心律失常综合征,确切患病率未知,估计为1/20 000人。其以心脏结构正常年轻人的多形性室性心律失常为特点,可能导致晕厥、癫痫样发作、心脏骤停和SCD。CPVT在年轻人的SCD中占比高达10%~15%^[8-9]。

共识强调基因检测对于CPVT的诊断意义。CPVT通常为常染色体显性遗传,但也有少部分为隐性遗传(CASQ2、TRDN和TECRL),且隐性遗传更为严重。最常见的CPVT致病基因为RYR2,该基因编码心脏RyR2受体,负责将钙离子从肌浆网释放到细胞质。在CPVT患者中,基因检测的检出率在表型较明显的患者中最高(60%),临床表现不典型的患者的检出率则要低(15%~20%)。为提高CPVT诊断的临床准确性,Wilde和Ackerman两位国际专家引入了CPVT诊断评分。共识指出,对于任何符合CPVT诊断标准(如I类临床诊断或CPVT诊断评分>3.5)的患者,建议对目前确定的CPVT易感基因(RYR2、CASQ2、CALM1-3、TRDN和TECRL)进行基因检测(推荐)。对于CPVT表型中等(即CPVT诊断评分≥2但<3.5)的患者,可考虑对上述易感基因进行基因检测(可能获益)。在确定致病变异后,应对已确定的CPVT致病性变异进行家族特异性的级联筛查(推荐),基因型阳性的个体即使无临床症状,也可能需要积极治疗。建议从出生起(任何年龄)对有P/LP变异风险的相关儿童进行预测性基因检测。虽然CPVT基因检测诊断意义重大,但对预后和治疗的意義还需要进一步大数据支持。

2.3 Brugada综合征

Brugada综合征(Brugada syndrome, BrS)是一种以右心前导联ST段抬高和恶性室性心律失常为特征的遗传性心律失常。总患病率为1/2 000人^[10]。男性多见,40岁左右出现症状,18%~28%的不明原因的猝死/心脏骤停可能与BrS有关^[11-12]。BrS诊断标准为自发或药物激发试验后,出现I型ECG。疑似心脏猝死伴自发性I型ECG的患者发生恶性心律性事件的风险高,应考虑植入式心律转复除颤器(ICD)^[4]。

SCN5A变异占BrS的20%,而其他与BrS有关的基因致病性尚存争议。在进行BrS基因检测时,不应常规报告具有争议性或被驳斥的罕见变异(不推荐)。对于诊断为BrS特征ECG的先证者,建议进行SCN5A基因检测(推荐)。药物诱导和发热诱导出现特征ECG的情况下,可以考虑检测

SCN5A 基因,以进行风险预测、管理和家系筛查。但是,SCN5A 致病变异并不是预防性植入 ICD 的适应证。然而在出现晕厥等临床危险表现时,应采取积极的治疗措施。在确定致病变异后,建议对家庭成员和亲属进行特定变异的级联筛查(推荐),建议从出生起(任何年龄)对相关儿童进行预测性基因检测(可能获益)。

2.4 短 QT 综合征

短 QT 综合征(short QT syndrome, SQTs)为罕见的离子通道病,其特征是基础 ECG 中 QT 间期较短,且发生房性和室性心律失常的风险增加^[4]。通常 QTc 持续低于 330~340 ms 时可直接诊断为 SQTs,而 QTc 在 340~360 ms 时则还需要其他指标,如存在致病性变异、SQTs 家族史、40 岁以下 SCD 家族史、无器质性心脏病情况下发生室性心动过速(室速)/心室颤动(室颤)等^[4,13]。

目前已发现 KCNH2、KCNQ1、KCNJ2、SLC4A3 4 种钾通道基因明确与 SQTs 相关,但只有前两种基因具有确切的疾病关联性^[14]。在 QTc 缩短但不低于 330~340 ms 的情况下,致病变异是支持 SQTs 诊断的关键。因此建议对满足 SQTs 诊断标准(如 I 类临床诊断或 SQTs 诊断评分>4)的患者,进行明确的疾病相关基因(KCNH2、KCNQ1)的基因检测(推荐)。只要在 SQTs 先证者中发现明确的致病变异,就需要对家庭成员进行筛查并进行管理。在确定致病变异后,建议对家庭成员和亲属进行特定变异的级联筛查(推荐)。在特定情况下可以考虑对相关儿童进行预测性基因检测(可能获益)。无论基因检测结果如何,都推荐高危患者植入 ICD。奎尼丁可预防 SQTs 患者心血管事件的发生,且 QT 延长效应在 KCNH2 变异的患者中更为明显。

3 遗传性心肌病

3.1 肥厚型心肌病

肥厚型心肌病(hypertrophic cardiomyopathy, HCM)为相对常见的遗传性心脏病,其特征是无诱因的左室壁肥大,通常表现为心肌不对称性增大且局限于室间隔^[15]。其并发症包括舒张功能障碍、心力衰竭、房性心律失常(伴有相关的血栓形成事件)和恶性室性心律失常^[16]。

基因检测可为 HCM 患者及其家庭成员改善预后提供帮助。基因检测可以识别有 HCM 风险的家庭成员(推荐)。HCM 主要是肌节疾病,先证者的基因检测应包括明确或强有力致病性证据的 8 个基因(MYH7、MYBPC3、TNNI3、TPM1、MYL2、MYL3、ACTC1 和 TNNT2)(推荐),可考虑检测 3 个具有中等致病性证据的基因(CSRP3、TNNC1、JPH2)(可能获益)。基因检测结果可以为先证者提供诊断,并为具有风险的家庭成员提供级联检测的依据。对于 VUS 变异的 HCM 患者,

可以考虑对受影响的家庭成员进行基因检测(推荐)。不建议对基因检测未发现 LP/P 变异的 HCM 患者的家庭亲属进行级联基因检测(不推荐)。在大多数基因型阳性 HCM 家庭中,不建议对基因型阴性亲属进行持续的临床筛查(不推荐)。建议对年龄大于 10~12 岁的相关儿童进行 HCM 预测性基因检测(推荐),同时可以考虑对 10~12 岁以下的相关儿童进行预测性基因检测,特别是在有早发疾病家族史的情况下(可能获益)。

尽管有证据表明携带>1 个 LP/P 变异的个体可能病情更严重,但基因检测结果还无法准确预测 SCD 的风险。同样,基因检测结果本身不会影响与 HCM 患者植入 ICD 的相关决定。

3.2 扩张型心肌病

扩张型心肌病(dilated cardiomyopathy, DCM)是一类以心脏左心室或双心室扩张、收缩功能不全为主要特征的心肌疾病,需要排除异常负荷条件(如高血压、瓣膜疾病)或导致全身收缩功能障碍的冠状动脉疾病^[17]。

约半数的 DCM 患者可检测出相关致病性变异,TTN 变异最常见,约占 20%。DCM 先证者的基因检测应包括具有明确或强有力的致病性证据的 12 个基因(BAG3、DES、FLNC、LMNA、MYH7、PLN、RBM20、SCN5A、TNNC1、TNNT2、TTN、DSP)(推荐),可考虑检测具有中等致病性证据的 7 个基因(ACTC1、ACTN2、JPH2、NEXN、TNNI3、TPM1、VCL)(可能获益)。确定致病变异后,应对家庭成员和相关亲属进行特异性基因检测(推荐)。对有猝死家族史的患者,或具有特定临床表现(如房室传导阻滞,或窦房结功能障碍,或肌酸磷酸激酶升高)的患者,建议进行基因检测(推荐)。基因检测对散发性 DCM 的患者作用明显,特别是在存在严重收缩功能障碍(左心室射血分数<35%)或恶性心律失常表型(如持续性室速/室颤)的情况下,或在年轻患者中(可能获益)。建议对年龄大于 10~12 岁的相关儿童进行相关的预测性基因检测(推荐),可以考虑对 10~12 岁以下的相关儿童进行预测性基因检测,特别是在有早发疾病家族史的情况下(可能获益)。

具有 LMNA 变异的 DCM 患者提示预后不良,需警惕与传导缺陷或室性心律失常相关的 SCD。LMNA 携带者应及早考虑预防性植入起搏器或 ICD 治疗。此外,FLNC、DES、RBM20 和 PLN 基因致病性变异也与 SCD 有关,应考虑进行预防性 ICD 植入。DCM 伴肌营养不良症患者通常与抗肌萎缩蛋白、DES 和 EMD 基因变异有关,也应考虑预防性植入起搏器。

3.3 致心律失常性心肌病

致心律失常性心肌病(arrhythmogenic cardiomyopathy, ACM)以心肌纤维或纤维脂肪性替代为

特征,可引起进行性整体或局部心室功能不全,诱发室性心律失常。根据不同心室受累,该病可分为致心律失常性右心室心肌病(arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy, ARVC)、双心室变异和致心律失常性左心室心肌病(arrhythmogenic left ventricular cardiomyopathy, ALVC)。ARVC 主要与桥粒基因的功能缺失性变异有关。近 50% 患者具有一种或多种桥粒致病性变异,PKP2 是最常见的突变基因^[18]。双心室 ACM 也与桥粒遗传变异有关,尤其是 PLN 和 TMEM43 基因的特异性变异。ALVC 患者中最常见的桥粒基因变异是 DSP^[18-19]。

共识建议对具有表型的 ACM 患者进行全面的基因检测(推荐)。先证者的基因检测应包括具有明确或强有力的致病性证据的 10 个基因(PKP2、DSP、DSG2、DSC2、JUP、TMEM43、PLN、FLNC、DES、LMNA)(推荐)。对于具有临界 ACM 表型的患者,可以考虑进行全面的基因检测,LP/P 基因变异的检测结果将有助于确诊(可能获益)。阴性检测结果不能完全排除诊断。确定致病变异后,建议对家庭成员和相关亲属进行特异性基因检测(推荐)。建议对年龄大于 10~12 岁的相关儿童进行相关的预测性基因检测(推荐),可以考虑对 10~12 岁以下的相关儿童进行预测性基因检测,特别是在有早发疾病家族史的情况下(可能获益)。

特定基因检测结果可以指导临床决策。FLNC、DSP、LMNA、DES 和 PLN 致病变异伴左室收缩功能降低的 ACM 患者,可以考虑预防性植入 ICD。在 ACM 中,严重的室性心律失常可能是疾病的首表现,需要通过家族级联筛查早期发现这些突变携带者,对其进行风险分层并及时管理。

4 小结及展望

近年来,遗传性心血管疾病的基因检测方面取得了重大进展。目前,心血管疾病基因检测在诊断精度、治疗选择和评估预后方面已经体现诸多优势。但同时,我们仍也面临新的挑战,包括对变异的准确分类和解释,对疾病新基因的发现如何规范报道和科学管理,以及家系表型外显率的变化。展望未来,随着基因治疗领域的不断进展,患者的致病变异的识别不仅可能实现“基因引导性”治疗,也可能实现“基因特异性”,甚至“致病变异位点特异性”治疗。总之,本共识概述了基因检测的基本原则,帮助临床医生有效选择基因筛查策略。同时介绍了遗传性心血管疾病的基因检测现状,提示临床医生和科研工作者有机合作,对临床精准筛查与诊断、综合管理、器械植入等具有重要意义。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Ackerman MJ, Priori SG, Willems S, et al. HRS/EHRA expert consensus statement on the state of ge-

netic testing for the channelopathies and cardiomyopathies this document was developed as a partnership between the Heart Rhythm Society(HRS)and the European Heart Rhythm Association(EHRA)[J]. *Heart Rhythm*, 2011, 8(8):1308-1339.

- [2] Wilde A, Semsarian C, Marquez MF, et al. European Heart Rhythm Association (EHRA)/Heart Rhythm Society (HRS)/Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS)/Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS) Expert Consensus Statement on the State of Genetic Testing for Cardiac Diseases [J]. *Heart Rhythm*, 2022, 19(7):e1-e60.
- [3] Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology [J]. *Genet Med*, 2015, 17(5): 405-424.
- [4] Priori SG, Wilde AA, Horie M, et al. HRS/EHRA/APHRS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes: document endorsed by HRS, EHRA, and APHRS in May 2013 and by ACCF, AHA, PACES, and AEPC in June 2013 [J]. *Heart Rhythm*, 2013, 10(12):1932-1963.
- [5] Schwartz PJ, Stramba-Badiale M, Crotti L, et al. Prevalence of the congenital long-QT syndrome [J]. *Circulation*, 2009, 120(18):1761-1767.
- [6] Moss AJ, Schwartz PJ, Crampton RS, et al. The long QT syndrome: a prospective international study [J]. *Circulation*, 1985, 71(1):17-21.
- [7] Schwartz PJ, Crotti L. QTc behavior during exercise and genetic testing for the long-QT syndrome [J]. *Circulation*, 2011, 124(20):2181-2184.
- [8] Rucinski C, Winbo A, Marcondes L, et al. A Population-Based Registry of Patients With Inherited Cardiac Conditions and Resuscitated Cardiac Arrest [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 75(21):2698-2707.
- [9] Krahn AD, Healey JS, Simpson CS, et al. Sentinel symptoms in patients with unexplained cardiac arrest: from the cardiac arrest survivors with preserved ejection fraction registry (CASPER) [J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2012, 23(1):60-66.
- [10] Postema PG. About Brugada syndrome and its prevalence [J]. *Europace*, 2012, 14(7):925-928.
- [11] Papadakis M, Papatheodorou E, Mellor G, et al. The Diagnostic Yield of Brugada Syndrome After Sudden Death With Normal Autopsy [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71(11):1204-1214.
- [12] Tadros R, Nannenber EA, Lieve KV, et al. Yield and Pitfalls of Ajmaline Testing in the Evaluation of Unexplained Cardiac Arrest and Sudden Unexplained Death: Single-Center Experience With 482 Families [J]. *JACC Clin Electrophysiol*, 2017, 3(12):1400-1408.

《光学相干断层成像技术在冠心病介入诊疗中应用的中国专家共识》解读

贾海波^{1,2} 何路平^{1,2} 徐艺硕^{1,2} 于波^{1,2}

[摘要] 光学相干断层成像技术(OCT)在冠状动脉介入治疗中具有重要的指导价值,但 OCT 在我国仍存在在使用率较低且使用不规范的问题。2023 年 2 月,中华医学会心血管病学分会发布了《光学相干断层成像技术在冠心病介入诊疗中应用的中国专家共识》,主要围绕 OCT 的临床应用指征,OCT 如何指导临床决策、支架置入及结果优化,OCT 在不同病变和人群中的指导价值等内容达成共识。为了更好地理解专家共识、规范 OCT 的临床应用,本文将对其核心内容进行解读。

[关键词] 冠心病;光学相干断层成像技术;冠状动脉介入治疗;专家共识;解读

DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2023.03.002

[中图分类号] R541.4 **[文献标志码]** C

Interpretation of Chinese expert consensus on the application of optical coherence tomography in the interventional diagnosis and treatment of coronary artery disease

JIA Haibo^{1,2} HE Luping^{1,2} XU Yishuo^{1,2} YU Bo^{1,2}

(¹Department of Cardiology, The 2nd Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, 150086, China;²The Key Laboratory of Myocardial Ischemia, Chinese Ministry of Education)

Corresponding author: YU Bo, E-mail: yubodr@163.com

Abstract Optical coherence tomography(OCT) plays an important role in guiding percutaneous coronary interventions. In spite of this, the adoption of OCT remains limited in routine clinical practice and lack of standards in China. In Feb 2023, Chinese Society of Cardiology issued the "Chinese expert consensus on the application of optical coherence tomography in the interventional diagnosis and treatment of coronary artery disease", which mainly focus on clinical indication, the impact of OCT on planning procedural strategy, optimization stent implantation and percutaneous coronary intervention result and the value of OCT in different patients or lesions. In order

引用本文:贾海波,何路平,徐艺硕,等.《光学相干断层成像技术在冠心病介入诊疗中应用的中国专家共识》解读[J]. 临床心血管病杂志,2023,39(3):167-171. DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2023.03.002.

¹哈尔滨医科大学附属第二医院心内科(哈尔滨,150086)

²心肌缺血教育部重点实验室

通信作者:于波,E-mail:yubodr@163.com

- [13] Crotti L, Odening KE, Sanguinetti MC. Heritable arrhythmias associated with abnormal function of cardiac potassium channels[J]. *Cardiovasc Res*, 2020, 116(9):1542-1556.
- [14] Walsh R, Adler A, Amin AS, et al. Evaluation of gene validity for CPVT and short QT syndrome in sudden arrhythmic death[J]. *Eur Heart J*, 2022, 43(15):1500-1510.
- [15] Charron P, Arad M, Arbustini E, et al. Genetic counselling and testing in cardiomyopathies: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases[J]. *Eur Heart J*, 2010, 31(22):2715-2726.
- [16] Ahmad F, McNally EM, Ackerman MJ, et al. Establishment of Specialized Clinical Cardiovascular Genetics Programs: Recognizing the Need and Meeting Standards: A Scientific Statement From the American Heart Association[J]. *Circ Genom Precis Med*, 2019, 12(6):e54.
- [17] Elliott P, Andersson B, Arbustini E, et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society Of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases[J]. *Eur Heart J*, 2008, 29(2):270-276.
- [18] van Lint F, Murray B, Tichnell C, et al. Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy-Associated Desmosomal Variants Are Rarely De Novo[J]. *Circ Genom Precis Med*, 2019, 12(8):e2467.
- [19] Fressart V, Duthoit G, Donal E, et al. Desmosomal gene analysis in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: spectrum of mutations and clinical impact in practice[J]. *Europace*, 2010, 12(6):861-868.

(收稿日期:2023-02-13)