

家族性肥厚型心肌病患者临床特征及基因突变相关性分析*

席湖滔¹ 杨靖^{2,3} 孙念^{2,4} 李小平^{1,2}

【摘要】 目的:探讨家族性肥厚型心肌病(HCM)先证者的临床特征、预后与基因突变的关系。方法:回顾性分析 37 例 HCM 患者的临床以及随访资料,并选择 32 例患者的外周血样本进行全外显子组测序,筛选潜在的致病基因,进行相应临床评估。结果:37 例 HCM 患者中,男 21 例,女 16 例,平均年龄(54.59±16.17)岁,随访 5 年期间 4 例患者发生全因死亡,病死率为 10.8%;心电图结果提示死亡组患者出现室性期前收缩显著高于存活组(6.0% vs 50.0%, $P=0.008$);超声心动图检查提示死亡组患者室间隔厚度显著大于存活组[(18.12±5.26) mm vs (24.25±4.85) mm, $P=0.033$]。32 例患者的基因检测结果共发现 20 个基因,阳性率 43.8%;其中 MYBPC3 占比最大,且 MYBPC3 突变更容易发生男性(87.5%);其次为 MYH7、TTN、ACTN2 基因;超声心动图结果中,携带 MYBPC3 基因的患者左室内径明显大于携带 MYH7 基因的患者[(41.40±2.88) mm vs (46.50±4.47) mm, $P=0.046$]。结论:心电图提示室性期前收缩、心脏彩超提示室间隔明显增厚则预后较差;性别对于 MYBPC3 及 MYH7 突变具有影响,MYBPC3 突变患者左室增大更明显。

【关键词】 肥厚型心肌病,家族性;临床表型;基因型

DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2023.09.013

[中图分类号] R542.2 [文献标志码] A

Correlation between clinical characteristics and gene mutation in patients with familial hypertrophic cardiomyopathy

XI Hutao¹ YANG Jing^{2,3} SUN Nian^{2,4} LI Xiaoping^{1,2}

(¹Southwest Medical University, Luzhou, Sichuan, 646000, China; ²Department of Cardiology, Sichuan Academy of Medical Sciences and Sichuan Provincial People's Hospital; ³Chengdu University of Traditional Chinese Medicine; ⁴Zunyi Medical University)

Corresponding author: LI Xiaoping, E-mail: lixiaoping0119@163.com

Abstract Objective: To investigate the relationship between clinical characteristics, prognosis, and gene mutations in probands of familial hypertrophic cardiomyopathy (HCM). **Methods:** Retrospective analysis encompassed clinical data and follow-up information from 37 patients diagnosed with HCM. Additionally, peripheral blood samples were collected from 32 patients to undergo whole exome sequencing, enabling the identification of potential pathogenic genes and subsequent clinical evaluations. **Results:** Among the cohort of 37 HCM patients, 21 were males and 16 were females, with a mean age of (54.59 ± 16.17) years. Over the course of a 5-year follow-up period, 4 patients succumbed to all-cause mortality, yielding a mortality rate of 10.8%. Electrocardiogram findings highlighted a considerably elevated incidence of ventricular premature beats within the mortality group as opposed to the survival group (6.0% vs 50.0%, $P=0.008$). Echocardiography outcomes demonstrated a statistically significant augmentation in interventricular septum thickness within the mortality group in contrast to the survival group [(18.12±5.26)mm vs (24.25±4.85)mm, $P=0.033$]. Genetic analysis of the 32 patients unveiled a spectrum of 20 genes, culminating in a positive detection rate of 43.8%. Notably, MYBPC3 mutations were the most prevalent, predominantly occurring in males (87.5%). Subsequent genes in terms of prevalence were MYH7, TTN, and ACTN2 genes. Noteworthy findings emerged in the context of echocardiography, revealing that patients carrying the MYBPC3 mutations displayed a notably enlarged left ventricular diameter in comparison to those carrying MYH7 mutation [(41.40±2.88)mm vs (46.50±4.47)mm, $P=0.046$]. **Conclusion:** The prognosis is poor if electrocardiogram indicates ventricular premature beats and heart color Doppler ultrasound indicates obvious thickening of interventricular septum. Gender emerges as an influential factor in the

*基金项目:国家自然科学基金项目(No:32171182);四川省科技计划项目(No:2022NSFSC0538)

¹西南医科大学(四川泸州,646000)

²四川省医学科学院·四川省人民医院心内科

³成都中医药大学

⁴遵义医科大学

通信作者:李小平, E-mail: lixiaoping0119@163.com

引用本文:席湖滔,杨靖,孙念,等.家族性肥厚型心肌病患者临床特征及基因突变相关性分析[J].临床心血管病杂志, 2023, 39(9): 726-733. DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2023.09.013.

context of *MYBPC3* and *MYH7* mutations, whereby patients harboring *MYBPC3* mutations exhibit more prominent left ventricular enlargement.

Key words familial hypertrophic cardiomyopathy; clinical phenotype; genotype

肥厚型心肌病(hypertrophic cardiomyopathy, HCM)是以左心室呈不对称性肥厚为主要特征的遗传性心肌病,该病在一般人群中的患病率为0.03%~0.2%^[1]。其中散发病例约30%,大约60%的HCM病例是家族性的,通常遵循常染色体显性遗传模式,具有广泛的临床和表型异质性特征^[2-4]。近一半患者初诊时无明显症状,轻症患者可出现偶发性心悸、胸闷、胸痛,重症患者可出现血栓栓塞、进行性加重的心力衰竭(heart failure, HF)及心源性猝死(sudden cardiac death, SCD)等,是年轻人及运动员心脏猝死的主要原因之一^[5-7]。HCM患者有50%的概率会遗传给后代^[8]。基因检测对于HCM的分子诊断、遗传咨询和临床管理均具有重要意义^[9-10]。不同基因所致的HCM病情严重程度及预后明显不同,通常认为*MYBPC3*突变所致的HCM大多预后较好,而*MYH7*基因突变的患者表现为发病年龄早、梗阻程度严重以及猝死率高等。本文将37例HCM家系先证者临床资料以及随访资料进行整理,并对部分患者进行全外显子组测序检测潜在致病基因,分析临床特征、预后及基因突变的相关性。

1 对象与方法

1.1 对象

选取2018年7月—2022年9月四川省人民医院心内科门诊及住院部接诊的符合家族性HCM诊断标准的先证者(家族中首例确诊为HCM的患者)37例,在知情同意下,选取其中同意进行基因检测的32例家系先证者进行基因检测。

1.2 方法

1.2.1 一般资料收集 收集所患者的一般资料,包括临床病史、家族史、心电图、心脏彩超或心脏磁共振、动态心电图、血生化等结果以及药物治疗和器械植入情况等。

1.2.2 测序方法 采集32例患者外周静脉血5 mL, EDTA抗凝,采用蛋白酶K-SDS-酚/氯仿法提取血细胞中DNA,受检者样本经过基因组DNA提取和纯化后,构建基因组文库,经捕获探针杂交,捕获人类全外显子组编码区及相邻的内含子区域(15 bp)。捕获产物在富集后,通过NGS(Next Generation Sequencing)高通量测序仪获得测序结果(试剂盒EXome Plus v1.1,测序仪DNBSEQ-T7)。

1.2.3 致病突变的筛选 根据以下筛选标准对变异进行优先排序:①在1000genome数据库、ExAC数据库、EVS数据库中确定最小等位基因频率<0.1%的变异;②使用PolyPhen2和SIFT等多种

软件对变异进行蛋白功能预测,引起蛋白质改变的功能变异位点包括错义、剪接和移码突变;③有功能验证实验表明变异对蛋白功能造成有害影响。根据美国医学遗传学和基因组学学院(American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG)2015年公布的相关指南预测突变位点(表1、2)。测序数据采用BWA工具与人类参考序列GRCh37比对,采用GATK流程检测变异。变异的致病性分析遵循ACMG解读指南。若发现明确或可能与受检者临床表型相关的基因变异,采用Sanger测序对候选突变位点进行验证。

1.3 诊断标准

HCM诊断标准:任意影像学检查(超声心动图、心脏磁共振)显示左心室任意部位的舒张末期最大室壁厚度 ≥ 15 mm,或临床诊断为HCM的有血缘关系的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心脏疾病。

凡出现以下引起心脏负荷增加的情况之一者均排除:①长期高血压引起的心肌肥厚(< 15 mm);②运动员或长期运动者因高强度运动训练而引起的生理性心室肌肥大;③严重瓣膜疾病引起的心肌肥厚,如主动脉瓣狭窄和先天性主动脉瓣下隔膜等;④患有代谢性疾病伴发心肌肥厚者,如糖原贮积性肌病等;⑤患有先天性心脏病,如房间隔缺损、室间隔缺损等引起的左室增厚。

1.4 随访与随访终点

先证者通过定期来我院复诊和(或)电话回访获得临床基线资料,随访开始于患者首次被纳入管理时。复查项目包括体格检查、体表12导联心电图、血生化和超声心动图等。每年通过电话进行随访,内容包括NYHA心力衰竭分级、临床表现、治疗情况以及生存情况。随访终点为全因死亡。

1.5 统计学处理

采用SPSS 26.0进行数据处理,符合正态分布的连续性变量用 $\bar{X} \pm S$ 表示,组间差异比较用 t 检验;计数资料用率或构成比表示,组间差异比较用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床基线资料

37例HCM患者临床基线资料见表3。随访期间死亡4例(死亡组),存活33例(存活组)。

2.2 基因突变情况

32例(86.5%)患者进行了全外显子组测序,结果提示均为杂合突变。本研究将突变位点在正常人群中的频率低于1%定义为存在基因突变。

表 1 ACMG 证据列表
Table 1 ACMG evidence

致病性证据	强度	证据
PVS1	极强致病性证据	某些类型的变异(如无义突变、移码突变、±2 以内的剪切位点突变、起始密码子突变、单个或多个外显子删除)通常被假定为完全造成基因产物的缺失,导致基因功能的中断
PS1	强致病性证据	有报道同一位置相同氨基酸的改变是一个明确的致病变异
PS2	强致病性证据	在亲缘关系确实的先证者双亲基因中未发现本变异,即本变异是新发突变
PS3	强致病性证据	有良好的功能验证实验表明本变异对蛋白功能造成有害影响
PS4	强致病性证据	对该疾病的群体研究显示,本变异在患者群体中的频率显著高于在正常人群体中的频率
PM1	中等致病性证据	本变异处在一个致病变异的热点区域,或在一个研究完善的功能区域未发现良性变异。这表示该区域功能极为重要,处在该区域的变异为恶性变异的可能性高
PM2	中等致病性证据	本变异为极罕见变异,在特定人种的人群频率数据库中无记载。极为罕见是致病变异的一种特征
PM3	中等致病性证据	当目标疾病为隐性疾病时,发现本变异与另一个明确的致病变异处在反式排列位置上
PM4	中等致病性证据	该变异造成了一个非重复区的非移码插入/缺失,或造成了终止子的丢失
PM5	中等致病性证据	有报道同一位置不同氨基酸的改变是一个明确的致病变异
PM6	中等致病性证据	在先证者双亲基因中未发现本变异,即本变异是新发突变,但亲属关系不明确
PP1	弱致病性证据	在多个家族成员中发现本变异与疾病存在共分离现象
PP2	弱致病性证据	本变异是错义突变,已知错义突变是该基因的一种普遍致病机制,且在基因上的错义突变良性率较低
PP3	弱致病性证据	使用软件对本变异进行蛋白功能预测,多个软件一致预测本变异可能有害
PP4	弱致病性证据	该受检者的表型及(或)家族史高度支持相应疾病的特征
PP5	弱致病性证据	有可靠信誉来源的报道,声称本变异是致病变异

PVS: 极强致病; PS: 强致病; PM: 中等致病; PP: 弱致病。

表 2 统合规则

Table 2 Rules for combining criteria to classify sequence variants

致病	(1) 1 个 PVS 及 ① ≥ 1 个 PS 或 ② ≥ 2 个 PM 或 ③ 1 个 PM 及 1 个 PP 或 ④ ≥ 2 个 PP (2) ≥ 2 个 PS 或 (3) 1 个 PS 及 ① ≥ 3 个 PM 或 ② 2 个 PM 及 ≥ 2 个 PP 或 ③ 1 个 PM 及 ≥ 4 个 PP
疑似致病	(1) 1 个 PVS 及 1 个 PM 或 (2) 1 个 PS 及 1~2 个 PM 或 (3) 1 个 PS 及 ≥ 2 个 PP 或 (4) ≥ 3 个 PM 或 (5) 2 个 PM 及 ≥ 2 个 PP 或 (6) 1 个 PM 及 ≥ 4 个 PP
意义未明	(1) 不符合以上条件或 (2) 具有矛盾的良性和恶性证据

注: 本文变异致病性的解读遵循 ACMG 2015 年发布的指南规则。该指南根据变异的功能特征、人群频率、软件预测、历史报道、家族共分离等特征, 列举共计 27 条证据体系匹配, 将基因突变按照 5 级术语系统分类, 即致病(Pathogenic)、疑似致病(Likely Pathogenic)、意义未明(Uncertain Significant)、疑似良性(Likely Benign)、良性(Benign)。本文仅涉及致病、疑似致病、意义未明。

14 例患者检测到携带致病或疑似致病基因突变, 阳性率 43.8%, 其中 2 例携带两个及以上多基因突变, 共检测到 7 个基因, 分别为 MYBPC3、MYH7、TNNI3、TNNT2、CALR3、ACTN2、TNNI3K, 共发现 14 个突变位点。其中 MYBPC3 占 6 个位点(包含 5 个致病及 1 个疑似致病), 突变类型为 2 个无义突变、2 个移码突变、1 个错义突变、1 个剪切突变; MYH7 上共发现 3 个位点(均为致病), 突变类型为错义; 其余基因上均发现 1 个突变位点, 包含 2 个无义突变, 2 个错义, 1 个移码。

19 例患者检测到携带意义未明的基因突变, 其中 4 例患者携带两个及以上多基因突变, 共检测到 15 个基因。其中 TTN 基因占 3 例, MYPN、ALPK3、RYR2、PRDM16、MYH7 基因占 2 例, SCN5A、LAMA4、MKRN2、NEXN、MYBPC3、TMPO、ANK2、FLNC、PKP2 基因占 1 例。共监测到 25 个突变位点, 其中 TTN 上发现 5 个突变类型为错义的位点; MYH7 上发现 3 个突变类型为错义的位点; MYPN、ALPK3、RYR2、PRDM16 基因上各自均发现 2 个突变位点, 包含 7 个错义, 1 个破坏性非移码缺失; 其余基因上各自发现 1 个突变位点, 包含 8 例错义, 1 例无义突变。具体见表 4~6。

2.3 临床特征及基因突变相关性分析

随访 5 年期间, 4 例(10.8%)患者发生全因死亡(2 例因 HF 死亡, 1 例因脑出血死亡, 1 例因肿

瘤死亡),其中男 1 例,女 3 例。随访期间,相比于存活组,死亡组患者出现频发室性期前收缩(每分钟 5 次以上)显著高于存活组($\chi^2 = 7.143, P = 0.008$),室间隔厚度显著大于存活组($t = 2.215, P = 0.033$);两组脑梗死发生率的差异虽未达到统计学意义($t = 3.368, P = 0.066$),但死亡组更倾向于发生脑血管意外事件。见表 1。

既往研究表明 HCM 致病基因主要为 MYB-

PC3 及 MYH7^[2]。本文将携带这两种基因的患者
 的临床表现进行比较(包括意义未明突变的患者),
 其中携带 MYBPC3 基因的患者 8 例,携带 MYH7
 基因的患者 5 例。结果提示,MYBPC3 基因相较于
 MYH7 基因更容易发生在男性,且左室内径明显
 增大(均 $P < 0.05$)。相较于 MYBPC3 基因,
 MYH7 基因突变多为错义突变($\chi^2 = 6.964, P =$
 0.008)。见表 7。

表 3 37 例家族性 HCM 患者的临床基线资料
 Table 3 Baseline clinical data in 37 patients with familial HCM 例(%), $\bar{X} \pm S$

项目	整体(37 例)	死亡组(4 例)	存活组(33 例)	P
性别				0.175
男	21(56.7)	1(25.0)	20(60.6)	
女	16(43.3)	3(75.0)	13(39.4)	
年龄/岁	54.59±16.17	66±11.74	53.21±16.21	0.137
心率/(次/min)	82.22±22.48	76±16.67	82.97±23.17	0.566
收缩压/mmHg	125.73±22.85	129.75±32.02	125.24±22.12	0.715
舒张压/mmHg	76.03±11.66	76.5±7.18	75.97±12.17	0.933
NYHA 心功能分级				0.737
I	14(37.8)	1(25.0)	13(39.4)	
II	12(32.4)	1(25.0)	11(33.3)	
III	10(27.0)	2(50.0)	8(24.2)	
IV	1(2.7)	0	1(3.0)	
临床症状				
晕厥或黑矇	6(16.2)	1(25.0)	5(15.1)	0.614
梗阻性 HCM	15(40.5)	3(75.0)	12(36.3)	0.137
心尖型 HCM	5(13.5)	1(25.0)	4(12.1)	0.477
脑梗死	2(5.4)	1(25.0)	1(3.0)	0.066
既往史				
高血压病	12(32.4)	2(50.0)	10(30.3)	0.427
高脂血症	2(5.4)	0	2(6.0)	0.613
冠心病	9(24.3)	2(50.0)	7(21.2)	0.205
心电图检查结果				
QRS 间期/ms	103.7±24.19	107.25±21.86	103.27±24.74	0.761
房室传导阻滞	1(2.7)	0	1(3.0)	0.724
室性期前收缩	4(10.8)	2(50.0)	2(6.0)	0.008
心房颤动	8(21.6)	1(25.0)	7(21.2)	0.862
超声心动图结果				
左室射血分数/%	70.38±9.57	71.5±7.59	70.24±9.88	0.808
左房内径/mm	40.95±7.18	40.25±6.39	41.03±7.35	0.841
左室内径/mm	43.16±6.07	46±9.12	42.82±5.70	0.329
右室内径/mm	20.16±2.82	19.5±2.38	20.24±2.89	0.626
室间隔厚度/mm	18.78±5.50	24.25±4.85	18.12±5.26	0.033
药物使用情况				
β受体阻滞剂	22(59.4)	3(75.0)	19(57.5)	0.503
ACEI	4(10.8)	1(25.0)	3(9.0)	0.333
利尿剂	11(29.7)	1(25.0)	10(30.3)	0.827
起搏器植入				
普通起搏器	3(8.1)	1(25.0)	2(6.0)	0.190
ICD	2(5.4)	0	2(6.0)	0.613

1 mmHg=0.133 kPa; ACEI:血管紧张素转化酶抑制剂;ICD:植入型心律转复除颤器。

表 4 32 例家族性 HCM 患者致病基因突变检测结果

Table 4 Pathogenic gene mutations in 32 patients with familial HCM

基因名称	外显子	核苷酸变异	氨基酸改变	突变类型	患者例数	致病性证据及 Clinvar 报道
MYH7	17	c. 1987C>T	p. Arg663Cys	错义	1	PS+2PM+3PP Clinvar 报道致病或疑似致病
	22	c. 2770G>A	p. Glu924Lys	错义	1	2PS+PM+5PP Clinvar 报道 11 致病/2 疑似致病
	9	c. 746G>A	p. Arg249Gln	错义	1	2PS+PM+2PP Clinvar 报道致病或疑似致病
MYBPC3	15	c. 1303C>T	p. Gln435 *	无义突变	1	PVS+PM+2PP Clinvar 报道致病
	17	c. 1595delG	p. Gly532fs	移码	1	PVS+PM+2PP Clinvar 报道致病
	27	c. 2827C>T	p. Arg943 *	无义突变	1	PVS+PS+PM+2PP Clinvar 报道致病
	32	c. 3624delC	p. Lys1209fs	移码	2	PVS+PM+2PP Clinvar 报道致病
	7	c. 821+1G>A	.	剪切突变	1	PVS+PM+2PP Clinvar 报道致病
CALR3	3	c. 285C>A	p. Tyr95 *	无义突变	1	PVS+PM+2PP
ACTN2	9	c. 824delA	p. Asp275fs	移码	2	PVS+PM+2PP

表 5 32 例家族性 HCM 患者疑似致病基因突变检测结果

Table 5 Likely pathogenic gene mutations in 32 patients with familial HCM

基因名称	外显子	核苷酸变异	氨基酸改变	突变类型	患者例数	致病性证据及 Clinvar 报道
MYBPC3	17	c. 1504C>T	p. Arg502Trp	错义	1	2PM+4PP Clinvar 报道疑似致病
TNNI3	8	c. 557G>A	p. Arg186Gln	错义	1	2PM+3PP Clinvar 报道致病或疑似致病
TNNT2	10	c. 300C>G	p. Ile100Met	错义	1	2PM+3PP Clinvar 对该变异上下游±20 bp 的 14 个错义变异报道为 8 致病/ 疑似致病,6 意义未明
TNNI3K	8	c. 811G>T	p. Gly271 *	无义	1	PVS+PM

表 6 32 例家族性 HCM 患者意义未明基因突变检测结果

Table 6 Uncertain significant gene mutations in 32 patients with familial HCM

基因名称	外显子	核苷酸变异	氨基酸改变	突变类型	患者例数	致病性证据及 Clinvar 报道
TTN	45	c. 10634C>T	p. Ala 3545Val	错义	1	PM+PP
	342	c. 94952A>T	p. Lys 31651Ile	错义	1	PM+PP
	276	c. 52853G>A	p. Arg 17618His	错义	1	PM+PP
	245	c. 45089A>C	p. Glu 15030Ala	错义	1	PM+PP
MYPN	62	c. 18143A>G	p. Asp 6048Gly	错义	1	PM+PP
	19	c. 3553 G>A	p. Glu 1185Lys	错义	1	PM+PP
	3	c. 865G>A	p. Asp 289Asn	错义	1	PM+PP
ALPK3	4	c. 956_ 958del TGG	p. Leu 319_Asp320delinsHis	破坏性非移码缺失	1	2PM+PP
RYR2	10	c. 4897 G>A	p. Gly 1633Arg	错义	1	PM+PP
	37	c. 4990 G>A	p. Val 1664Ile	错义	1	PM+2PP
PRDM16	91	c. 1213 4T>G	p. Leu 4045Trp	错义	1	PM+2PP
	15	c. 3304 G>A	p. Val 1102Met	错义	1	PP
MYH7	9	c. 2065 G>A	p. Ala 689Thr	错义	1	PP
	15	c. 1742 A>G	p. His 581Arg	错义	1	PM+2PP
SCN5A	29	c. 3974 C>T	p. Ala 1325Val	错义	1	PM+2PP
	38	c. 5704 G>C	p. Glu 1902Gln	错义	1	PM+PP
LAMA4	2	c. 22C>T	p. Arg 8Trp	错义	1	PM+PP
MKRN2	39	c. 5446 A>C	p. Ser 1816Arg	错义	1	PM+PP
NEXN	8	c. 1162 C>T	p. Arg 388Trp	错义	1	PM+2PP
MYBPC3	9	c. 1012G>C	p. Glu 338Gln	错义	1	PM+PP
TMPO	15	c. 1303C>T	p. Gln435 *	无义	1	PM+2PP
ANK2	2	c. 392C>T	p. Pro131Leu	错义	1	PM+2PP
FLNC	39	c. 5747 C>T	p. Ser 1916Leu	错义	1	PM
PKP2	17	c. 2566 C>T	p. Pro 856Ser	错义	1	PM+2PP
	1	c. 928G>A	p. Val 310Met	错义	1	PP

表 7 携带 MYBPC3 突变和 MYH7 突变患者的临床特征

Table 7 Clinical characteristics of patients with MYBPC3 and MYH7 mutations 例(%), $\bar{X} \pm S$

项目	携带 MYBPC3 基因(8 例)	携带 MYH7 基因(5 例)	P
性别			0.015
男	7(87.5)	1(20.0)	
女	1(12.5)	4(80.0)	
年龄/岁	55.38±8.58	53.80±13.95	0.804
心率/(次/min)	76.50±8.50	80.20±7.32	0.440
收缩压/mmHg	113.75±12.71	121.00±16.76	0.393
舒张压/mmHg	81.75±8.87	72.60±5.12	0.062
NYHA 心功能分级			0.710
I	3(37.5)	1(20.0)	
II	3(37.5)	3(60.0)	
III	1(12.5)	1(20.0)	
IV	1(12.5)	0	
临床症状			
晕厥或黑矇	1(12.5)	0	0.411
梗阻性 HCM	4(50.0)	1(20.0)	0.279
心尖型 HCM	1(12.5)	0	0.411
脑梗死	0	0	
既往史			
高血压病	1(12.5)	0	0.411
高脂血症	1(12.5)	0	0.411
冠心病	1(12.5)	1(20.0)	0.649
心电图检查结果			
QRS 间期/ms	106.53±21.44	101.2±6.14	0.519
房室传导阻滞	0	0	
室性期前收缩	1(12.5)	0	0.411
心房颤动	3(37.5)	1(20.0)	0.506
超声心动图结果			
左室射血分数/%	66.13±15.79	73.00±7.58	0.388
左房内径/mm	46.13±10.64	38.80±7.82	0.213
左室内径/mm	46.50±4.47	41.40±2.88	0.046
右室内径/mm	19.38±3.92	20.00±3.00	0.767
室间隔厚度/mm	19.25±4.33	18.2±2.28	0.630
药物使用情况			
β受体阻滞剂	4(50.0)	3(60.0)	0.725
ACEI	0	1(20.0)	0.188
利尿剂	3(37.5)	1(20.0)	0.506
起搏器植入			
普通起搏器	1(12.5)	0	0.411
ICD 植入	0	0	
氨基酸改变			
错义	2	5	0.008
移码	3	0	0.376
剪切	1	0	0.411
无义	2	0	0.224

3 讨论

HCM 是以左心室呈不对称性肥厚为主要特征的遗传性心肌病,其组织学特征主要包括心肌肥大和紊乱,部分患者还会出现不同发展程度的心肌纤维化和(或)微循环障碍。肥大常与左室舒张功能不全有关。大多数 HCM 患者预后良好,但仍有部分患者可发生猝死等心血管不良事件。临床上常见表现包括心悸、胸痛、进行性加重的 HF、心律失常及 SCD 等,是造成年轻人和运动员猝死最常见的原因。现阶段研究基因检测对于患者及其家系成员具有早期诊断、判断预后及早期治疗的现实

意义。本文分析总结了家族性 HCM 患者的临床特征、预后及基因突变的相关性,以为更全面地评估 HCM 基因型及表型的相关性。

自 Geisterfer-Lowrance 等^[11]于 1990 年发现编码 β-肌球蛋白重链的 MYH7 为 HCM 致病基因以来,多个基因相继被报道为 HCM 致病基因,且多为与肌节形成相关的基因,包括组成肌节蛋白的粗肌丝[β-肌球蛋白重链(MYH7)、肌球蛋白轻链(MYL2、MYL3)]、中间肌丝[肌球蛋白结合蛋白(MYBPC3)]、细肌丝[α-心脏肌动蛋白(ACTC1)、原肌球蛋白(TPM1)、肌钙蛋白 T(TNNT2)、肌钙蛋白 I(TNNI3)]。其中 MYBPC3 基因是 Watkins 等^[12]所报道,这也是被报道出来的首个与家族遗传性 HCM 相关的基因。不同基因所致的 HCM 严重程度及预后明显不同,其中主要的两个致病基因 MYH7 基因和 MYBPC3 基因可在 60%~70% 的 HCM 阳性突变患者中检测到^[2,13]。目前相关研究认为,MYH7 基因编码的蛋白在心肌细胞收缩及舒张中起到重要作用^[14]。而 MYBPC3 基因编码的蛋白主要是维持心肌细胞结构和功能^[15]。有研究表明,相较于 MYBPC3 基因突变的 HCM 患者,MYH7 基因突变的 HCM 患者左心室流出道梗阻的发生率较高,发病年龄也较早^[16]。另有研究认为,MYH7 基因突变的 HCM 患者临床表型外显率高、心肌肥厚程度重、猝死率高,预后极差^[17]。而 MYBPC3 基因突变所致的 HCM 大多有低外显率、晚发病、良性进程的临床特点^[18]。TNNT2 基因的编码心肌肌钙蛋白 T(cTnT)是肌钙蛋白复合物的重要组分,其参与调控心肌收缩偶联。目前研究认为 TNNT2 基因所致的 HCM 心肌肥厚程度相对较轻,但发生 SCD 的风险较高,有时患者尚未出现明显心肌肥厚时就发生 SCD^[19]。但国内有一项研究结果显示,27 例携带该基因的 HCM 患者与对照组相比较发生 SCD 风险相似^[1]。TNNI3 基因编码心肌肌钙蛋白 I(cTnI),该基因不同位点的突变在家系内引起 HCM 的表型异质性显著^[20-21]。其中 G203S 突变可以通过影响钙通道活性进而影响肌动-球蛋白运动,最终表现出以心尖肥厚为特征的 HCM。涉及 MYL2、MYL3 的报道相对较少,根据现有的少量病例报告显示,MYL2 突变和心房颤动、HF 相关^[22]。

本次在 MYH7 基因上检测到 3 个明确致病的位点。其中携带 MYH-p. Arg663Cys 突变的先证者临床表型轻,完善心电图等未见明显异常,平素无不适。既往报道的该突变位点与家族性 HCM、扩张型心肌病(扩心病)及 MYH7 相关型肩胛腓骨肌病等相关。对 HCM 群体研究显示,本变异在该人群中的频率要显著高于在正常人群中的频率。另一位携带 MYH7-p. Glu924Lys 突变的先证

者同时携带 ACTN2-p. Asp 275fs 突变, 患者临床表型轻, 与既往认为的多基因突变携带者预后较差不符合, 且该先证者携带的 ACTN2 突变基因既往认为多与扩心病相关。本次研究补充了 HCM 疾病基因数据库。另外一位先证者携带 MYH7-p. Arg 249Gln, 主要表现为活动后胸闷。该突变位点由 Rosenzweig 等^[23]于 1991 年首次报道, 迄今为止, 有多篇文献提及该突变。Posen 等^[24]表示携带该突变位点的家系外显率较高, 且多合并心律失常。另有研究表明, 携带该突变的家族成员可能在年幼时发生 SCD 事件^[25]。以上研究均提示携带该突变位点的患者预后较差, 故对于该家系成员, 需长期门诊随访, 对于检测阳性的年幼的家庭成员, 嘱其避免剧烈活动, 避免发生猝死等。

本次在 MYBPC3 基因上检测到 5 个明确致病的位点。其中一位先证者同时携带致病的 MYBPC3-p. Gln 435 * 及 CALR3-p. Tyr 95 * 突变位点, 此外还携带意义未明的 NEXN-p. Glu338Gln 突变。患者临床表型重, 首发症状为 HF, 随访中患者定期复查, 预后较好。另外一位携带 MYBPC3-p. Gly 532fs 突变的先证者无临床症状, 随访过程中无特殊, 预后较好。携带 MYBPC3-p. Arg 943 * 突变的先证者因活动后胸闷入院, 完善超声心动图提示梗阻性 HCM。该位点既往有多篇文献报道。Tajsharghi 等^[26]报道过 1 例罕见的由于该突变位点引起的骨骼肌病和致命心肌病的女婴。此外, Wessels 等^[27]报道过包含该突变位点在内的 4 种预后极差的 MYBPC3 突变孩童, 结果 4 例患儿均出现喂养困难、生长迟缓和呼吸困难, 均在 13 周前死于 HF。以上表明携带该突变的患者可能在年幼时发病, 且预后极差。但本研究中该先证者家族成员无类似表现, 嘱其及其家属定期随访, 在未来该家族中有婴儿出生时建议其完善 sanger 测序, 若携带该突变基因需要定期随访, 避免发生 HF 等。携带 MYBPC3-p. Lys1209fs 突变的患者临床表现轻, 先证者完善超声心动图提示心尖性 HCM, 动态心电图可见多发室性期前收缩, 随访中患者预后较好。Li 等^[28]报道的携带该突变位点的家系先证者症状发作较晚, 临床表型轻, 与本研究相符。嘱该家系成员定期门诊随访治疗。携带 MYBPC3-c. 821+1G>A 突变的患者临床病程中反复发作 HF, 有过晕厥病史, 患者 3 个女儿无明显临床症状, sanger 测序结果提示二女儿携带该致病基因, 完善超声心动图未见心肌增厚。Erdmann 等^[29]的研究表明, 携带该突变以及和其类似的能引起蛋白截短的突变的先证者临床表型较重, 表现为发病年龄较早, 更倾向于进行侵入性手术(消融或 ICD 植入)。该患者暂未行消融手术治疗必要, 但患者既往有过晕厥病史, 病程中反复发作 HF,

故需要密切随访, 避免 SCD 事件发生。患者二女儿检测到携带该突变, 但完善心脏超声无心肌肥厚, 需定期随访, 进行早期治疗, 避免 HF 或猝死等事件的发生。

本研究中涉及 37 个 HCM 家系患者临床资料, 随访期间共死亡 4 例(10.8%), 其中死亡组患者更容易发生室性期前收缩, 且超声心动图结果提示室间隔厚度相较于存活组明显增厚。基因检测结果共发现 20 个基因以及 39 个突变位点, 致病及疑似致病基因 7 个, 阳性率 43.8%。占据最多的突变基因为 MYBPC3 和 MYH7, 与既往报道相似。其中 6 例携带 MYBPC3 基因患者判定为致病, 包含 3 个移码突变、2 个无义突变、1 个剪切突变; 1 例判定为疑似致病, 突变类型为错义; 1 例判定为意义未明, 突变类型为错义突变。与以往发现的 MYBPC3 基因多为移码突变符合^[30]。本研究中的 5 例携带 MYH7 基因的患者突变类型均为错义突变。既往研究表明 MYH7 基因突变的 HCM 患者相较于 MYBPC3 基因突变 HCM 的患者更易发生梗阻、心肌肥厚程度重、猝死率高^[17]。但本研究未得出相应结论, 考虑与 HCM 本身具有很大的临床异质性以及本研究样本量较少等因素有关。本研究发现性别对于 MYBPC3 及 MYH7 基因突变有影响, 其中男性更多发生 MYBPC3 基因突变, 女性则更倾向于发生 MYH7 基因突变。

综上所述, 大多 HCM 患者预后较好, 若心电图提示发生室性期前收缩、心脏彩超提示室间隔明显增厚, 则预后较差。本研究共发现 20 个突变基因以及 39 个突变位点, MYBPC3 及 MYH7 基因占主要; 性别对于 MYBPC3 及 MYH7 基因突变有影响; MYH7 基因突变类型多为错义突变; 超声心动图结果提示 MYBPC3 基因突变患者左室增大更明显。本研究涉及样本量及测序人数较少, 故相应结果可能与既往研究有一定区别, 可作为一定参考。未来需进行更多样本量的收集、更多临床资料的整理, 更进一步分析 HCM 家系患者临床特征及预后。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Liu W, Wei Z, Zhang Y, et al. Identification of three novel pathogenic mutations in sarcomere genes associated with familial hypertrophic cardiomyopathy based on multi-omics study[J]. Clin Chim Acta, 2021, 520: 43-52.
- [2] 吴桂鑫, 邹玉宝, 康连鸣, 等.《2020 年 AHA/ACC 肥厚型心肌病诊断及治疗指南》解读[J]. 中国分子心脏病学杂志, 2020, 20(6): 3594-3597.
- [3] Ko C, Arscott P, Concannon M, et al. Genetic testing impacts the utility of prospective familial screening in hypertrophic cardiomyopathy through identification of

- a nonfamilial subgroup[J]. *Genet Med*, 2018, 20(1): 69-75.
- [4] Maron BJ, Maron MS, Maron BA, et al. Moving Beyond the Sarcomere to Explain Heterogeneity in Hypertrophic Cardiomyopathy: JACC Review Topic of the Week[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 73(15): 1978-1986.
- [5] Ullal AJ, Abdelfattah RS, Ashley EA, et al. Hypertrophic Cardiomyopathy as a Cause of Sudden Cardiac Death in the Young: A Meta-Analysis[J]. *Am J Med*, 2016, 129(5): 486-496. e2.
- [6] 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.
- [7] 刘晓曼, 杨广, 李虹, 等. 心脏型肌球蛋白结合蛋白 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.
- [8] 顾继伟, 刘春莲, 刘利, 等. 家族性肥厚型心肌病一家系临床资料及健康管理策略分析[J]. *山东医药*, 2020, 60(23): 63-66.
- [9] Cao Y, Zhang PY. Review of recent advances in the management of hypertrophic cardiomyopathy[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21(22): 5207-5210.
- [10] Pascoe SJ. Clinical Course and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(20): 1976-1977.
- [11] Geisterfer-Lowrance AA, Kass S, Tanigawa G, et al. A molecular basis for familial hypertrophic cardiomyopathy: a beta cardiac myosin heavy chain gene missense mutation[J]. *Cell*, 1990, 62(5): 999-1006.
- [12] Watkins H, Conner D, Thierfelder L, et al. Mutations in the cardiac myosin binding protein-C gene on chromosome 11 cause familial hypertrophic cardiomyopathy[J]. *Nat Genet*, 1995, 11(4): 434-437.
- [13] Feng X, He T, Wang JG, et al. Asn391Thr Mutation of β -Myosin Heavy Chain in a Hypertrophic Cardiomyopathy Family[J]. *Int Heart J*, 2018, 59(3): 596-600.
- [14] 吴桂鑫, 朱小辉, 关硕, 等. 肥厚型心肌病 MYH7 基因致病突变的产前遗传诊断研究[J]. *中国分子心脏病学杂志*, 2020, 20(2): 3273-3276.
- [15] Seeger T, Shrestha R, Lam CK, et al. A Premature Termination Codon Mutation in MYBPC3 Causes Hypertrophic Cardiomyopathy via Chronic Activation of Nonsense-Mediated Decay[J]. *Circulation*, 2019, 139(6): 799-811.
- [16] 张小慢, 吴桂鑫, 王虎. 比较携带 MYH7 基因突变和携带 MYBPC3 基因突变的肥厚型心肌病患者临床特点及预后[J]. *中国分子心脏病学杂志*, 2018, 18(1): 2376-2378.
- [17] Velicki L, Jakovljevic DG, Preveden A, et al. Genetic determinants of clinical phenotype in hypertrophic cardiomyopathy[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2020, 20(1): 516.
- [18] Carrier L, Mearini G, Stathopoulou K, et al. Cardiac myosin-binding protein C (MYBPC3) in cardiac pathophysiology[J]. *Gene*, 2015, 573(2): 188-197.
- [19] McKenna WJ, Judge DP. Epidemiology of the inherited cardiomyopathies[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2021, 18(1): 22-36.
- [20] Sohn DW, Kim HK, Kim YJ, et al. Erratum: Cardiomyopathies with Mixed and Inapparent Morphological Features in Cardiac Troponin I3 Mutation[J]. *Korean Circ J*, 2017, 47(4): 540.
- [21] 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.
- [22] De Bortoli M, Vio R, Basso C, et al. Novel Missense Variant in MYL2 Gene Associated With Hypertrophic Cardiomyopathy Showing High Incidence of Restrictive Physiology[J]. *Circ Genom Precis Med*, 2020, 13(2): e002824.
- [23] Rosenzweig A, Watkins H, Hwang DS, et al. Preclinical diagnosis of familial hypertrophic cardiomyopathy by genetic analysis of blood lymphocytes[J]. *N Engl J Med*, 1991, 325(25): 1753-1760.
- [24] Posen BM, Moolman JC, Corfield VA, et al. Clinical and prognostic evaluation of familial hypertrophic cardiomyopathy in two South African families with different cardiac beta myosin heavy chain gene mutations[J]. *Br Heart J*, 1995, 74(1): 40-46.
- [25] Watkins H, Rosenzweig A, Hwang DS, et al. Characteristics and prognostic implications of myosin missense mutations in familial hypertrophic cardiomyopathy[J]. *N Engl J Med*, 1992, 326(17): 1108-1114.
- [26] Tajsharghi H, Leren TP, Abdul-Hussein S, et al. Unexpected myopathy associated with a mutation in MYBPC3 and misplacement of the cardiac myosin binding protein C[J]. *J Med Genet*, 2010, 47(8): 575-577.
- [27] Wessels MW, Herkert JC, Frohn-Mulder IM, et al. Compound heterozygous or homozygous truncating MYBPC3 mutations cause lethal cardiomyopathy with features of noncompaction and septal defects[J]. *Eur J Hum Genet*, 2015, 23(7): 922-928.
- [28] Li M, Cheng K, Wang QB, et al. Link between cardiac myosin binding protein-C gene mutation of Pro1208fs and Gly507 Arg and hypertrophic cardiomyopathy in Chinese patients[J]. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*, 2009, 37(9): 790-793.
- [29] Erdmann J, Raible J, Maki-Abadi J, et al. Spectrum of clinical phenotypes and gene variants in cardiac myosin-binding protein C mutation carriers with hypertrophic cardiomyopathy[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2001, 38(2): 322-330.
- [30] 舒甜, 胡豪畅, 沈才杰, 等. 肥厚型心肌病基因型-表型关联研究进展[J]. *遗传*, 2022, 44(3): 198-207.