

# 扩张型心肌病致病基因的研究进展

梁华生 张黔桓 陈泗林

**【摘要】** 扩张型心肌病的主要特点是左心室或双心室扩大、心室收缩功能障碍。它起病隐匿,缺乏特异性治疗,预后较差,大多数患者最终死于充血性心力衰竭。然而,目前扩张型心肌病的发病机制仍不明确,很多与心肌细胞的结构蛋白相关的基因突变可导致扩张型心肌病。该文主要介绍扩张型心肌可能的致病基因及其机制。

**【关键词】** 扩张型心肌病;基因突变;肌小节;离子通道;细胞骨架

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2016.01.007

扩张型心肌病(DCM)是以左心室或双心室扩大,心室收缩功能障碍、心室壁变薄为主要特点的一种原发性心肌病,是导致心源性猝死和心力衰竭(心衰)的主要原因,也是导致心脏移植的第一位原因<sup>[1]</sup>。DCM的预后较差,5年生存率约50%,大多数DCM患者最终发展为失代偿期充血性心衰,并死于心衰、血栓栓塞及心律失常等并发症<sup>[2]</sup>。特发性扩张型心肌病是排除了冠心病、心瓣膜病、高血压、药物或毒物等可致心功能障碍的病因后一种病因不明的心肌病。如果患者家族中有2个或以上直系亲属患有DCM或在青年时即发生心源性猝死,可诊断为家族性扩张型心肌病<sup>[3]</sup>。既往研究认为,DCM是遗传因素、自身免疫异常、病毒感染、毒物或药物等多因素共同作用所致<sup>[4-6]</sup>。然而,随着分子遗传学及全基因连锁分析检测技术的发展,近年来研究发现,超过40%DCM患者具有家族遗传倾向<sup>[2]</sup>,与编码心肌结构蛋白、细胞骨架、核膜蛋白、离子通道蛋白等相关的基因突变亦被发现与DCM相关,提示基因突变在DCM的致病机制中有重要作用<sup>[4,7]</sup>。DCM的遗传模式多种多样,包括常染色体显性遗传、常染色体隐性遗传、X连锁遗传及线粒体遗传,其中最主要的为常染色体显性遗传<sup>[8]</sup>。目前已发现超过40个不同的基因突变可导致DCM。

## 1 致肌小节结构异常的基因突变

肌小节是心肌细胞的基本结构,也是影响心肌收缩与舒张能力的重要结构。肌小节主要由粗肌

丝和细肌丝组成,介于两条Z线间,细肌丝锚定并起源于Z线,由原肌球蛋白(由TPM1基因编码)、肌动蛋白(由ACTC基因编码)和肌钙蛋白(由TNNT2、TNNC1、TNNI3编码)组成;粗肌丝主要成分为 $\beta$ 肌球蛋白重链(由MYH7基因编码)及肌球蛋白结合蛋白C(由MYBPC3基因编码)并集中于M线。任何编码收缩结构蛋白及Z线结构蛋白的基因突变都有可能导致心肌细胞的结构与功能异常,进而导致DCM<sup>[7]</sup>。

致肌小节结构异常相关的基因突变主要分为2类:一类为肌小节收缩蛋白的基因突变,包括MYH6、MYH7、MYBPC3、ACTC、TPM1、TNNT2、TNNC1和TNNI3等基因;另一类为Z带相关蛋白的基因突变,包括TCAP、CSRP3、ACTN2、MYPN、ANKRD1和TTN基因<sup>[4]</sup>。除了TNNI3基因突变既可为常染色体隐性遗传,也可为常染色体显性遗传之外,其他的基因突变均为常染色体显性遗传<sup>[3,9]</sup>。其中编码结蛋白(Titin)的基因TTN是目前最常见的致病基因<sup>[9]</sup>。结蛋白是心肌细胞中最大的肌小节蛋白,它的氨基端锚定于Z线,羧基端固定于粗肌丝的肌球蛋白,起到传动装置的作用,保证肌小节粗细肌丝之间及相邻肌小节之间的相互作用,保证心肌收缩力。TTN基因突变导致结蛋白结构及功能异常,影响肌小节的收缩动力的产生及传导,导致了DCM<sup>[10]</sup>。

## 2 致细胞骨架结构异常的基因突变

细胞骨架蛋白是连接肌浆膜与细胞膜的结构蛋白,对心肌细胞的收缩功能起重要作用。目前在DCM中已发现了DMD、DES、LDB3、SGCD、PDLIM3、VCL、RYAB、ILK和LAMA4等9种与细胞骨架蛋白相关的基因突变<sup>[4]</sup>。其中肌营养不良

基金项目:国家自然科学基金(81470505)

作者单位:510082 广东省人民医院广东省医学科学院广东省心血管病研究所

通信作者:陈泗林, Email: sillinch5413@163.com

蛋白(dystrophin)由 DMD 基因编码,是肌细胞中传递收缩力量至细胞外蛋白支架的一种骨架蛋白,它连接肌丝与跨膜糖蛋白复合物(sarcoglycan complex),维持肌纤维质膜的结构完整性,在胞膜及肌细胞外基质间起着连接作用。DMD 基因突变导致其蛋白结构功能异常,破坏了细胞膜的稳定性,影响了心肌细胞的收缩功能。该蛋白在骨骼肌细胞中亦有表达,因此 DMD 基因突变导致的 DCM 患者经常会合并严重的骨骼肌萎缩症(如贝克尔肌肉萎缩症)<sup>[7]</sup>。目前发现的 DMD 基因突变基本都是 X 连锁隐性遗传<sup>[11]</sup>。

此外,肌糖蛋白复合物是一个由  $\alpha$  亚基、 $\beta$  亚基、 $\gamma$  亚基和  $\delta$  亚基组成的与肌营养不良蛋白相互连接的糖蛋白复合物,对维持细胞膜结构的稳定性亦有重要作用。肌糖蛋白复合物的不同位点基因突变均可导致 DCM,并常合并常染色体隐性遗传的肢带型肌营养不良;与  $\delta$  亚基(由 SGCD 编码)相关的基因突变则导致单纯 DCM,不伴明显骨骼肌疾病<sup>[2-3]</sup>。

细胞骨架蛋白除维持肌丝的稳定外,还要保证肌丝的锚定结构——Z 盘的稳定性。肌间线蛋白(由 DES 基因编码)是另一种重要的细胞骨架蛋白,存在于心肌细胞和骨骼肌细胞的 Z 盘结构和细胞膜的一种中间丝状体中,维持肌原纤维结构与功能的完整性。DES 基因突变不仅可导致伴有骨骼肌疾病和心脏传导阻滞的 DCM,也可导致单纯 DCM<sup>[2]</sup>。

### 3 致细胞核膜蛋白异常的基因突变

核被膜是由内外核膜脂质双分子层组成,外核膜与内质网膜相连。核纤层蛋白 A 和核纤层蛋白 C 是由 LMNA 基因编码的两个不同亚型的核膜蛋白,它们与 B 型核纤层蛋白以及核纤层相关蛋白组成了严格有序的细胞核中间丝状体网络结构,为细胞核及其他核蛋白发挥正常功能提供支持保护作用。此外,由其组成的非线性元件复合物,参与影响细胞遗传物质的重分配,影响细胞的结构与功能。目前已发现的致核膜蛋白异常有 LMNA、EMD、SYNE1、SYNE2、LAP2 $\alpha$  及 TMPO 基因突变<sup>[4]</sup>,其中 LMNA 基因突变最常见,LMNA 基因突变导致的 DCM 多伴有心脏传导系统疾病,如窦房结疾病、房性心律失常、房室传导阻滞及室性心动过速等,伴有心脏传导系统疾病的 DCM 更易发生心源性猝死<sup>[2, 4]</sup>。此外,LMNA 基因某些不同位点

的突变亦可先引起心脏传导系统疾病,继而导致 DCM。此外,还有一些核膜相关蛋白如 Emerin(由 EMD 基因编码)、Nesprin(由 SYNE1 及 SYNE2 基因编码)、促胸腺生成素(由 TMPO 基因编码)和核纤层相关蛋白 2 $\alpha$ (由 LAP2 $\alpha$  基因编码)等相应的基因突变亦可导致 DCM,并常合并骨骼肌疾病<sup>[2, 4]</sup>。

### 4 致离子通道蛋白异常的基因突变

心肌细胞的电活动依赖于各种离子通道的正常功能。目前已发现 2 个致离子通道蛋白异常的突变基因,SCN5A 及 ABCC9<sup>[2, 4]</sup>,其中 SCN5A 基因是研究热点<sup>[12-16]</sup>。心肌细胞动作电位的 0 相主要由钠离子通道介导,其对心肌细胞的兴奋性传导及兴奋-收缩耦联起重要作用, $\alpha$  亚基则为该型通道的主要功能单位,主要由 SCN5A 基因编码。SCN5A 基因突变可导致钠离子通道功能异常,影响钠离子内流,影响心肌细胞兴奋性传导,可引起 Brugada 综合征、长 QT 综合征和病态窦房结综合征等多种心脏传导系统疾病<sup>[14, 17-18]</sup>。SCN5A 基因突变可导致伴有心房颤动的特发性 DCM,却不伴 QT 间期延长及 ST 段抬高等异常,因此被认为是可导致 DCM 的致病基因<sup>[12-14, 18-19]</sup>。ABCC9 基因编码磺酰脲受体 2A 亚基,它是 Kir6.2 通道的调节亚基。ABCC9 基因突变可影响内向整流钾离子通道功能,导致 DCM,但具体机制尚未明确<sup>[4]</sup>。

### 5 其他致 DCM 的基因突变

随着全基因组连锁分析技术的发展,其他如影响钙离子调节(PLN 基因)、RNA 剪接(RBM20 基因)、转录激活因子(EYA4 基因)及线粒体(TAZ/G4.5 基因)等相关的基因突变亦被发现与 DCM 相关<sup>[4]</sup>。受磷蛋白是一种可以抑制心肌细胞中肌浆网钙离子 ATP 泵的跨膜磷蛋白,主要由 PLN 基因编码。该基因突变引起受磷蛋白功能异常,导致心肌细胞中肌浆网钙离子调节失衡,影响心肌细胞的收缩功能,导致 DCM<sup>[3-4]</sup>。此外,PLN 基因的 R14 缺失还可导致伴随多种心脏传导系统疾病的 DCM。研究发现,RBM20 基因及 EYA4 基因突变亦可导致 DCM,RNA 结合基元蛋白 20 由 RBM20 基因编码,它有一个 RNA 识别元件结构域,可与 RNA 结合蛋白家族中的剪接体相互作用,参与 RNA 的剪接过程。RBM20 基因突变可影响 RNA 的剪接与修饰,导致心肌细胞结构与功能异常<sup>[3-4]</sup>。EYA4 基因编码转录辅激活物,它可与 DNA 结合转录因子相互作用,该基因突变可能导致心肌细胞及耳蜗细

胞的基因表达异常,引起伴感觉神经性耳聋的 DCM<sup>[3-4]</sup>。此外,TAZ/G4.5 基因是 X 连锁遗传的 DCM 相关致病基因,它编码的 Tafazzin 蛋白主要表达于线粒体,然而 Tafazzin 蛋白在线粒体的具体定位及功能仍不明确<sup>[4]</sup>。

心肌细胞的各种结构蛋白的功能异常均参与 DCM 的发生发展,而蛋白结构与功能异常多是由基因水平发生改变引起。各种基因突变导致 DCM 的机制可大体分为 2 类,一类是导致心肌收缩力产生异常,另一类是导致心肌收缩力传导异常。前者主要与肌小节蛋白及 Z 带相关蛋白的结构和功能异常相关,还与钠离子、钙离子调节异常相关;后者主要与细胞骨架结构蛋白的功能异常相关。随着分子遗传学及基因检测技术的发展,对 DCM 的致病基因研究将更加深入,亦会为 DCM 的发病机制及治疗的研究提供新思路。

### 参 考 文 献

- [1] Luk A, Ahn E, Soor GS, et al. Dilated cardiomyopathy: A review[J]. J Clin Pathol, 2009, 62 (3): 219-225.
- [2] Lakdawala NK, Winterfield JR, Funke BH. Dilated cardiomyopathy[J]. Circ Arrhythm Electrophysiol, 2013, 6 (1): 228-237.
- [3] Dellefave L, McNally EM. The genetics of dilated cardiomyopathy[J]. Curr Opin Cardiol, 2010, 25 (3): 198-204.
- [4] Hershberger RE, Siegfried JD. Update 2011: Clinical and genetic issues in familial dilated cardiomyopathy[J]. J Am Coll Cardiol, 2011, 57 (16): 1641-1649.
- [5] Poller W, Kuhl U, Tschoepe C, et al. Genome-environment interactions in the molecular pathogenesis of dilated cardiomyopathy[J]. J Mol Med (Berl), 2005, 83 (8): 579-586.
- [6] Sanbe A. Dilated cardiomyopathy: a disease of the myocardium[J]. Biol Pharm Bull, 2013, 36 (1): 18-22.
- [7] McNally EM, Golbus JR, Puckelwartz MJ. Genetic mutations and mechanisms in dilated cardiomyopathy[J]. J

Clin Invest, 2013, 123 (1): 19-26.

- [8] Mestroni L, Brun F, Spezzacatene A, et al. Genetic causes of dilated cardiomyopathy[J]. Prog Pediatr Cardiol, 2014, 37 (1-2): 13-18.
- [9] Herman DS, Lam L, Taylor MR, et al. Truncations of titin causing dilated cardiomyopathy[J]. N Engl J Med, 2012, 366 (7): 619-628.
- [10] Mestroni L, Taylor MR. Genetics and genetic testing of dilated cardiomyopathy: a new perspective[J]. Discov Med, 2013, 15 (80): 43-49.
- [11] Nakamura A. X-linked dilated cardiomyopathy: a cardiospecific phenotype of dystrophinopathy [J]. Pharmaceuticals (Basel), 2015, 8 (2): 303-320.
- [12] McNair WP, Ku L, Taylor MR, et al. Scn5a mutation associated with dilated cardiomyopathy, conduction disorder, and arrhythmia[J]. Circulation, 2004, 110 (15): 2163-2167.
- [13] Olson TM, Michels VV, Ballew JD, et al. Sodium channel mutations and susceptibility to heart failure and atrial fibrillation[J]. JAMA, 2005, 293 (4): 447-454.
- [14] Remme CA. Cardiac sodium channelopathy associated with scn5a mutations: Electrophysiological, molecular and genetic aspects[J]. J Physiol, 2013, 591 (Pt 17): 4099-4116.
- [15] Amarouch MY, Abriel H. Cellular hyper-excitability caused by mutations that alter the activation process of voltage-gated sodium channels[J]. Front Physiol, 2015, 6: 45.
- [16] Shy D, Gillet L, Abriel H. Cardiac sodium channel nav1.5 distribution in myocytes via interacting proteins: the multiple pool model [J]. Biochim Biophys Acta, 2013, 1833 (4): 886-894.
- [17] Chen Q, Kirsch GE, Zhang D, et al. Genetic basis and molecular mechanism for idiopathic ventricular fibrillation [J]. Nature, 1998, 392 (6673): 293-296.
- [18] Wang Q, Shen J, Splawski I, et al. Scn5a mutations associated with an inherited cardiac arrhythmia, long qt syndrome[J]. Cell, 1995, 80 (5): 805-811.
- [19] Song W, Shou W. Cardiac sodium channel nav1.5 mutations and cardiac arrhythmia[J]. Pediatr Cardiol, 2012, 33 (6): 943-949.

(收稿: 2015-06-26 修回: 2015-08-18)

(本文编辑: 丁媛媛)