

# 携带MYH7基因突变的HCM或DCM儿童临床特点及基因突变分析

麻继丹 张锰 王剑 李奋 傅立军 高伟 刘廷亮 张玉奇 沈捷

**【摘要】 目的:**比较有 MYH7 基因突变的肥厚型心肌病 (HCM) 与扩张型心肌病 (DCM) 患儿的临床特征及基因突变特点,探讨 MYH7 基因突变对心肌病临床表型的影响。 **方法:**回顾性分析 2015 年 1 月至 2021 年 1 月,在上海儿童医学中心通过基因检测发现携带 MYH7 基因突变的 30 例 HCM 或 DCM 患者,收集并分析 2 组不同心肌病患儿的临床资料与基因突变信息。 **结果:**30 例有 MYH7 基因突变患儿中检出 32 个突变位点,共 26 种不同突变位点,其中 10 种为国内外未报道的突变位点。29 个 (90.6%) 突变位点为错义突变,30 个 (93.7%) 突变位点位于肌球蛋白头颈部。在 30 例 MYH7 基因突变患儿中, HCM 患儿 21 例 (70%), DCM 患儿 9 例 (30%)。2 组患儿在性别, 诊断年龄, 阳性家族史, N 末端脑钠肽前体、心肌肌钙蛋白 I、肌酸激酶同工酶以及血清钙离子水平, 心电图异常等方面的差异无统计学意义。 **结论:**不同位点的 MYH7 基因突变可引起 HCM 或 DCM 完全不同的临床表型,在儿童期或疾病早期临床表现无明显差异。

**【关键词】** 肥厚型心肌病;扩张型心肌病; MYH7

doi: 10.3969/j.issn.1673-6583.2023.03.012

**Clinical features and genetic profile in hypertrophic or dilated cardiomyopathy children with MYH7 gene mutation** MA Jidan<sup>1</sup>, ZHANG Meng<sup>1</sup>, WANG Jian<sup>2</sup>, LI Fen<sup>1</sup>, FU Lijun<sup>1</sup>, GAO Wei<sup>1</sup>, LIU Tingliang<sup>1</sup>, ZHANG Yuqi<sup>1</sup>, SHEN Jie<sup>1</sup>. 1. Department of Cardiology, Shanghai Children's Medical Centre, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200127; 2. Research Division of Birth Defects, Institute of Paediatric Translational Medicine, Shanghai Children's Medical Centre, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200127, China

**【Abstract】 Objective:** To compare clinical features and genetic profile between hypertrophic (HCM) or dilated cardiomyopathy (DCM) children with MYH7 gene mutation, and to explore the potential role of this gene mutation in different phenotypes of cardiomyopathy. **Methods:** Clinical data and gene mutation profile were retrospectively collected from Shanghai Children's Medical Center between January 2015 and January 2021, and were compared among HCM and DCM children with MYH7 gene mutation. **Results:** There were 21 cases of HCM (70%) and 9 cases of DCM (30%) with MYH7 gene mutation. A total of 32 mutation sites (including 26 different types) were detected, 10 of which were not reported previously. 29 (90.6%) mutation sites were missense mutations, and 30 (93.7%) mutation sites were located at the head and neck of myoglobin. HCM and DCM children with MYH7 gene mutation did not significantly differ with respect to gender, age, family history, plasma concentrations of NT-proBNP, cTnI, CK-MB and calcium, and electrocardiographic abnormalities. **Conclusion:** MYH7 gene mutation could cause different phenotypes of HCM or DCM. There is no significant difference in clinical manifestations during childhood or early stage of the disease.

**【Key words】** Hypertrophic cardiomyopathy; Dilated cardiomyopathy; MYH7

作者单位:200127 上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心内科(麻继丹,张锰,李奋,傅立军,高伟,刘廷亮,张玉奇,沈捷),遗传分子诊断科(王剑)  
通信作者:沈捷, E-mail:shefnt@163.com

近年来随着分子遗传学的发展,心肌病致病基因研究成为热点。编码肌小节相关蛋白(粗肌丝和细肌丝组成部分)的基因,如 $\beta$ -肌球蛋白重链(*MYH7*)基因、肌球蛋白结合蛋白 C(*MYBPC3*)基因、肌钙蛋白 T2(*TNNT2*)基因、肌联蛋白(*TTN*)基因等<sup>[1-2]</sup>,是常见的心肌病基因。

*MYH7* 基因共 40 个外显子,其中 38 个外显子编码 1 935 个氨基酸<sup>[3]</sup>,构成 $\beta$ -肌球蛋白重链,该蛋白具有 3 个功能域,分别为球状头部、头尾接合部(颈部)和杆状尾部(见图 1)。在肥厚型心肌

病(HCM)有基因突变的患者中,*MYH7* 基因突变患者的比例约为 33%<sup>[4]</sup>;在扩张型心肌病(DCM)有基因突变的患者中,*MYH7* 基因突变患者的比例为 4%~8%<sup>[5]</sup>。目前,已在 HCM 和 DCM 患者中分别检出 186 个和 73 个不同位点的 *MYH7* 基因突变<sup>[6]</sup>,这些突变位点可能会因编码不同的功能域而产生不同影响<sup>[3]</sup>。本研究探讨有 *MYH7* 基因突变的 HCM 或 DCM 患儿的临床及基因突变特征,及同一基因突变引起不同类型心肌病的机制。

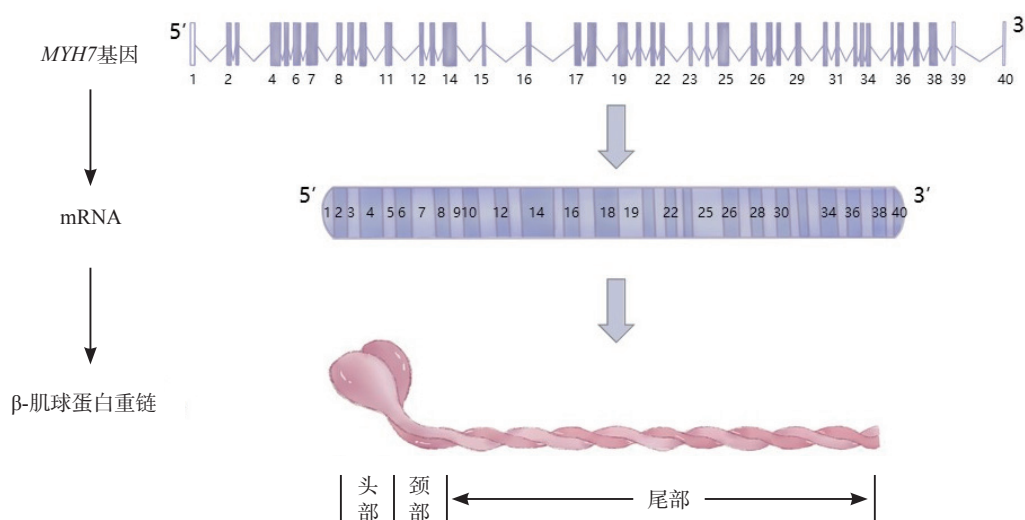


图1 *MYH7*基因、mRNA、肌球蛋白结构示意图

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

回顾性收集 2015 年 1 月至 2021 年 1 月,在上海儿童医学中心通过基因检测发现的 30 例有 *MYH7* 基因突变的 HCM 和 DCM 患儿,设为 HCM 组和 DCM 组。

纳入标准:(1) 年龄<18 岁;(2) 通过基因检测发现 *MYH7* 基因突变;(3) HCM 纳入诊断标准为左室后壁舒张期厚度超过正常平均值+2 标准差(按体表面积)或局限性心室壁肥厚,伴或不伴血流动力学流出道梗阻<sup>[7]</sup>。(4) DCM 纳入标准为左室舒张末期内径(LVEDD)增大超过正常平均值+2 标准差(按体表面积),伴有左室收缩功能减低,如左室射血分数(LVEF)或左室缩短分数(LVFS)减低超过正常平均值-2 标准差(按年龄),或 LVEF<45%, LVFS<25%<sup>[7]</sup>。

排除标准:除外复杂先天性心脏病、高血压性心脏病、缺血性心脏病、心脏瓣膜病变、感染性心

肌炎、风湿性心脏病、心包疾病、系统性及遗传代谢性心脏病等患儿。本研究经上海儿童医学中心伦理委员会批准(伦理号:SCMCIRB-K2022045-1)。

### 1.2 临床资料与基因突变资料收集

收集 30 例患儿的临床资料,包括发病年龄、家族史、实验室指标、心电图、超声心动图。收集患儿基因报告,通过 NCBI、HGNC、UCSC 等基因数据库或文献检索基因突变位点的报道情况,明确突变位点所在外显子、编码蛋白的结构域及氨基酸的改变。

### 1.3 统计学分析

使用 SPSS 26.0 统计学软件进行统计结果分析。正态分布的计量资料以均数±标准差表示,2 组间比较采用 *t* 检验,非正态分布的计量资料使用中位数(四分位数间距)表示,2 组间比较采用秩和检验;计数资料以例数(百分比)表示,2 组间比较采用 Chi-square 检验或 Fisher 精确检验。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 MYH7 基因突变患儿临床特征

共纳入 30 例有 MYH7 基因突变的患儿, 其中 HCM 患儿 21 例, DCM 患儿 9 例。HCM 组患儿年龄为 ( $4.0 \pm 4.9$ ) 岁, 12 例为男性, 38.1% 患儿有阳性家族史。DCM 组患儿年龄为 ( $6.1 \pm 5.0$ ) 岁, 2 例为男性, 11.1% 患儿有阳性家族史。2 组患儿在性别、诊断年龄、阳性家族史、N 末端脑利钠肽前体 (NT-proBNP)、心肌肌钙蛋白 (cTnI)、肌酸激酶同工酶 MB (CK-MB) 以及血清钙离子浓度等方面的差异无统计学意义, 在 ST 段改变、异

常 Q 波、异常 T 波、传导阻滞 (BBB) 等心电图异常方面的差异也无统计学意义。见表 1。

HCM 组与 DCM 组患儿超声心动图指标见表 2。HCM 组患儿存在心室肌和室间隔肥厚, 室间隔厚度 (IVS) 为 ( $1.9 \pm 1.0$ ) cm, 左室后壁厚度 (PW) 为 ( $0.8 \pm 0.4$ ) cm, IVS/PW 比值为  $2.1 \pm 0.6$ 。DCM 组患儿心腔扩张明显, 左室收缩功能降低, LVEDD 为 ( $4.2 \pm 0.9$ ) cm, 左室收缩末期内径 (LVESD) 为 ( $3.4 \pm 0.8$ ) cm, LVEF 为 ( $42.3 \pm 10.2$ ) %, LVFS 为 ( $20.8 \pm 5.8$ ) %。

表1 HCM组与DCM组患儿一般资料与临床特征比较

项目	HCM组 (n=21)	DCM组 (n=9)	P
临床资料			
男性/例 (%)	12 (57.1)	2 (22.2)	0.118
诊断年龄/岁	$4.0 \pm 4.9$	$6.1 \pm 5.0$	0.297
阳性家族史/例 (%)	8 (38.1)	1 (11.1)	0.297
实验室检查			
NT-proBNP/pg · mL <sup>-1</sup>	1 635.5 (640.0, 9 005.3)	4 543.0 (110.0, 14 200.0)	0.887
cTnI/μg · L <sup>-1</sup>	$0.3 \pm 0.8$	$0.1 \pm 0.2$	0.316
CK-MB/μg · L <sup>-1</sup>	$22.1 \pm 18.6$	$18.2 \pm 15.5$	0.654
钙/mmol · L <sup>-1</sup>	$2.4 \pm 0.1$	$2.5 \pm 0.2$	0.524
心电图变化/例 (%)			
ST段改变	13 (61.9)	9 (100.0)	0.087
异常T波	4 (19.0)	4 (44.4)	0.322
异常Q波	6 (28.6)	0 (0)	0.141
BBB	6 (28.6)	2 (22.2)	1.000

表2 HCM组与DCM组患儿超声心动图指标

项目	HCM组 (n=21)	DCM组 (n=9)
LVEDD/cm	$3.0 \pm 0.8$	$4.2 \pm 0.9$
LVESD/cm	$1.7 \pm 0.6$	$3.4 \pm 0.8$
LA/cm	$2.7 \pm 0.8$	$2.7 \pm 1.3$
LVEF/%	$75.0 \pm 8.6$	$42.3 \pm 10.2$
LVFS/%	$43.1 \pm 7.9$	$20.8 \pm 5.8$
IVS/cm	$1.9 \pm 1.0$	—
PW/cm	$0.8 \pm 0.4$	—
IVS/PW	$2.1 \pm 0.6$	—
MR/例 (%)	—	6 (30.0)

注: LA为左房内径; MR为二尖瓣中重度反流

### 2.2 MYH7 基因突变谱

本研究在 30 例心肌病患儿中检出 32 个 MYH7 基因突变位点, 共 26 种不同突变位点, 分布在 17 个外显子中, 见表 3。24 例 (80%) 患儿为单位点突变; 6 例 (20%) 患儿携带多位点突变, 包括 2 例携带 MYH7 双突变, 4 例携带 1 个 MYH7 突变和其他肌小节基因突变。在 32 个突变位点中, 除了 1 个

无义突变 c.664C>T (p.Gln222\*)、1 个剪切位点突变 c.2680-2A>G 及 1 个缺失突变 c.2539\_2541del (p.Lys847del) 外, 其余 29 个均为错义突变。

在 HCM 组中, 20 例 (95.2%) 患儿基因突变位于肌球蛋白头颈部, 1 例 (4.8%) 患儿基因突变位于肌球蛋白尾部。17 例 (81.0%) 患儿基因突变来源于父亲或母亲, 3 例 (14.3%) 患儿基因突变来源于新生突变, 1 例 (4.7%) 患儿基因突变来源不详 (母亲未留样)。

在 DCM 组中, 8 例 (88.9%) 患儿基因突变位于肌球蛋白头颈部, 1 例 (11.1%) 患儿基因突变位于肌球蛋白尾部。6 例 (66.7%) 患儿基因突变来源于新生突变, 2 例 (11.1%) 患儿基因突变来源于父亲或母亲, 1 例 (11.1%) 患儿基因突变来源不详 (母亲未留样)。

本研究发现的 26 个突变位点中, 16 例为已报道致病性突变, 10 例为国内外未曾报道的致病性突变, 其中 3 例为 HCM, 7 例为 DCM。见表 3。

表3 *MYH7*基因突变携带者的突变位点

外显子	cDNA改变	氨基酸改变	蛋白功能域	突变类型	突变来源	报道情况	疾病表型	患者例数
5	c.427C>T	p.Arg143Trp	头部	错义突变	母亲	已报道 (HCM/DCM)	DCM	1 <sup>(1)</sup>
7	c.602T>C	p.Ile201Thr	头部	错义突变	不详 <sup>(2)</sup>	已报道 (DCM)	DCM	1
7	c.664C>T	p.Gln222*	头部	无义突变	父亲	未报道	DCM	1 <sup>(1)</sup>
8	c.728G>A	p.Arg243His	头部	错义突变	母亲	已报道 (HCM)	HCM	1
9	c.790G>C	p.Glu264Gln	头部	错义突变	新生突变	未报道	DCM	1
11	c.1103A>G	p.Gln368Arg	头部	错义突变	新生突变	未报道	DCM	1
12	c.1106G>A	p.Arg369Gln	头部	错义突变	新生突变	已报道 (DCM)	DCM	1
14	c.1358G>A	p.Arg453His	头部	错义突变	新生突变	已报道 (HCM)	HCM	1
15	c.1607A>G	p.Glu536Gly	头部	错义突变	新生突变	未报道	DCM	1
18	c.1988G>A	p.Arg663His	头部	错义突变	父亲	已报道 (HCM)	HCM	1
19	c.2146G>A	p.Gly716Arg	头部	错义突变	新生突变	已报道 (HCM)	HCM	5
20	c.2167C>G	p.Arg723Gly	头部	错义突变	父亲	已报道 (HCM)	HCM	3
21	c.2295C>G	p.Phe765Leu	头部	错义突变	新生突变	未报道	HCM	1
22	c.2663A>C	p.Gln888Pro	颈部	错义突变	新生突变	未报道	DCM	1
22	c.2617C>G	p.Leu873Val	颈部	错义突变	母亲	未报道	HCM	1
22	c.2539_2541del	p.Lys847del	颈部	缺失突变	母亲	已报道 (HCM)	HCM	1
22	c.2464A>C	p.Met822Leu	颈部	错义突变	父亲	已报道 (HCM)	HCM	1
22	c.2494C>T	p.Leu832Phe	颈部	错义突变	父亲	未报道	HCM	1
22	c.2555T>A	p.Met852Lys	颈部	错义突变	不详 <sup>(2)</sup>	已报道 (HCM)	HCM	1
22	c.2680-2A>G	/	颈部	剪接位点突变	父亲	未报道	DCM	1 <sup>(1)</sup>
23	c.2821C>T	p.Arg941Cys	颈部	错义突变	新生突变	未报道	DCM	1 <sup>(1)</sup>
23	c.2707G>A	p.Glu903Lys	颈部	错义突变	父亲	已报道 (HCM)	HCM	1
23	c.2770G>A	p.Glu924Lys	颈部	错义突变	父亲	已报道 (HCM)	HCM	1
25	c.3134G>A	p.Arg1045His	颈部	错义突变	母亲	已报道 (HCM)	HCM	1
34	c.4816C>T	p.Arg1606Cys	尾部	错义突变	父亲	已报道 (HCM)	HCM	1
37	c.5401G>A	p.Glu1801Lys	尾部	错义突变	新生突变	已报道 (DCM)	DCM	1

注: <sup>(1)</sup>为携带*MYH7*基因多位点突变患者; <sup>(2)</sup>父亲该位点为正常基因型, 母亲未留样

### 3 讨论

#### 3.1 *MYH7*基因突变与临床表型的关系及机制

*MYH7* 基因编码的  $\beta$ -肌球蛋白重链, 是肌小节中介导肌丝滑行的的重要组成部分, 具有 3 个功能域。本研究在 30 例患儿中共检出 *MYH7* 基因 26 种不同突变位点, 分布在 16 个外显子中, 以错义突变为主。

*MYH7* 基因不同位点的突变可导致 HCM 和

DCM 两种不同临床表型。有多种假说解释其潜在的病理生理机制, 主流观点有突变蛋白的剂量效应和钙离子通道敏感性变化等。

3.1.1 突变蛋白的剂量效应 *MYH7* 突变蛋白的剂量效应与该基因突变引起 2 种不同临床表型密切相关。突变蛋白的杂合状态更易导致 HCM 表型, 而纯合状态更易引起 DCM 表型, 最终导致不可逆



的心力衰竭<sup>[6]</sup>。既往研究发现, *MYH7* 杂合子突变小鼠更多地表现为 HCM 中常见的肥厚表型, 纯合子突变小鼠却更接近 DCM 表型, 会发生进行性心室扩张, 造成新生小鼠的死亡<sup>[8-9]</sup>。

*MYH7* 基因致病性突变大多以常染色体显性遗传的错义突变为主<sup>[10]</sup>。本研究发现在 HCM 患者中, *MYH7* 基因突变患者以错义突变为主, 且均为杂合突变, 所有患儿无进行性心室扩张表现。Tanjore 等<sup>[6]</sup>在 *MYH7* 基因突变患者中发现, 同一个位点突变下, 杂合突变患者多表现为 HCM, 纯合突变患者多表现为 DCM, 表明临床表型可能与突变蛋白的剂量效应相关。

本研究虽然未在 DCM 患儿中发现纯合突变, 但有 2 例 DCM 患者存在 *MYH7* 基因复合杂合突变。

患者 1 为 *MYH7* 基因 c.427C>T (p.Arg143Trp) (杂合) 错义变异, 联合 c.664C>T (p.Gln222\*) (杂合) 无义变异, 其父亲携带无义变异 c.664C>T (p.Gln222\*) (杂合), 母亲携带错义变异 c.427C>T (p.Arg143Trp) (杂合), 该患儿发病年龄 8 个月, 临床出现了为较严重的扩张型心肌病表现, 且存在家族猝死史。

患者 2 为 *MYH7* 基因 c.2821C>T (p.Arg941Cys) (杂合) 错义变异, 合并存在 c.2680-2A>G (杂合) 剪接位点变异, 其中错义变异为新生突变, 剪接位点变异为父亲携带。该患儿临床表型为 DCM, 发病年龄 5 个月, 且出现较为严重的心功能不全表现。

Hershkovitz 等<sup>[11]</sup>的研究也发现类似突变, 在 1 个家系中, 2 例 DCM 患儿检出 *MYH7* 基因 c.427C>T (p.Arg143Trp) 联合 c.4588C>T (p.Arg1530\*) 多位点突变, 其中 1 例患儿 (姐姐) 1 岁时诊断为 DCM, 接受了心脏移植手术, 但仍于 3 岁时死亡, 另 1 例患儿 (弟弟) 于 3 个月龄时在住院期间死亡。该家系中 *MYH7* 基因 c.427C>T 单位点突变携带者发病年龄晚, 临床表现为较轻的 HCM 或无症状。

由此推测, 复杂的基因型 (复合杂合子或纯合子) 通常与早期发病和不良临床表型相关<sup>[12]</sup>。*MYH7* 基因序列中突变剂量可影响临床表型、发病年龄和疾病严重程度等。*MYH7* 基因突变剂量较高者 (复合杂合子或纯合子), 临床表现较严重, 多以预后较差的 DCM 为主。

**3.1.2 钙离子通道敏感性变化** 钙离子在维持心肌细胞正常收缩节律中起重要作用。心肌细胞内钙离子水平升高, 可增强心肌细胞收缩力; 钙离子

内流减少, 则心肌收缩力减弱<sup>[13]</sup>。目前认为, 心肌细胞膜对钙离子敏感性改变可影响心肌细胞收缩力, 从而导致 *MYH7* 单基因突变出现 2 种截然不同的临床表型。

心肌细胞膜对钙离子敏感性增加可导致心肌高收缩性, 从而促进肥厚表型<sup>[14-15]</sup>。而血浆中游离钙离子水平增加, 会进一步损伤心肌组织的舒张功能。Montag 等<sup>[16]</sup>研究证实, *MYH7* 基因突变的 HCM 患者合并有心肌细胞钙离子敏感性的变化, 且心肌细胞钙离子通道敏感性存在显著的异质性, 可能与 *MYH7* 突变位点不同有关, 也可能与具有相同 *MYH7* 基因突变的患儿对钙离子抑制剂的反应性不同有关。

心肌细胞膜对钙离子敏感性降低可导致心肌收缩力下降, 引起心脏收缩功能障碍, 从而表现为 DCM 表型<sup>[17]</sup>。同时, 肌小梁钙离子通道敏感性受损和细胞骨架蛋白的应力变化, 也会进一步导致心室扩张的 DCM 表型。

本研究并未发现 *MYH7* 突变患儿的血钙离子水平异常, 目前仍需进一步证实钙离子通道敏感性的变化与 *MYH7* 基因变异位点的关系, 为钙脱敏剂和钙致敏剂等 HCM 和 DCM 靶向用药提供理论支撑。

**3.1.3 表观遗传修饰** 随着研究深入, 有学者认为心肌病同一致病基因突变引起疾病表型的差异, 不仅与 DNA 编码序列改变有关, 而且与基因表达的修饰相关。表观遗传学是独立于 DNA 序列变化调节基因表达的机制, 主要通过 DNA 甲基化、组蛋白修饰、染色质重塑、非编码 RNA 等修饰作用, 调节染色质结构和转录因子结合, 进而调节基因表达。表观遗传修饰及其上游信号的急性变化与生理、病理刺激及饮食、压力、体育活动等环境因素有关<sup>[18]</sup>。

### 3.2 新发现突变位点

本研究发现 10 个国内外未曾报道的 *MYH7* 突变位点, 其中 3 个位点表现为 HCM, 7 个位点表现为 DCM。曾有报道分析了 *MYH7* 的蛋白质结构, 模拟计算了可能出现的致病性突变位点, 其中计算机模拟位点 c.2494C>T (p.Leu832Phe) 突变有致病可能<sup>[19]</sup>, 但尚无研究报道, 本研究首次报道且证实携带该突变位点的为 HCM 患者。

本研究在 1 例 DCM 患儿中检测出 *MYH7* 基因 c.2821C>T (p.Arg941Cys) 位点突变, 该突变在

既往 HCM 或 DCM 患者研究中未报道, 但曾报道过在 1 例左室心肌致密化不全患者中检出<sup>[20]</sup>, 这进一步体现了心肌病的异质性。

*MYH7* 基因其他位点如 c.664C>G (p.Gln222\*), c.790G>C (p.Glu264Gln), c.1103A>G (p.Gln368Arg), c.1607A>G (p.Glu536Gly), c.2295C>G (p.Phe765Leu), c.2663A>C (p.Gln888Pro), c.2617C>G (p.Leu873Val), c.2680-2A>G 等突变, 尚无文献报道在正常人群或心肌病人群中检出, 本研究首次在 HCM 或 DCM 患者中检出。

### 3.3 小结

本研究为单中心回顾性研究, 存在以下局限性: (1) 样本量偏小, 可能存在选择偏倚。(2) 部分患儿发病年龄较小, 表述不清, 症状不明显, 检查配合程度受限, 可能存在临床资料偏差。(3) 部分轻症或外地患儿未能规律随访, 缺少长期随访资料。(4) 心肌病的发病机制包括基因突变和环境因素, 需要进一步实验证明基因及环境因素对心肌病表型的共同影响。

不同位点的 *MYH7* 基因突变可引起 HCM 或 DCM 两种完全不同的临床表型。同一基因突变可引起不同临床表型, 说明了心肌病的遗传异质性, 其机制尚不明确, 可能与表观遗传学修饰相关。不同心肌病在儿童期或疾病早期临床表现可无明显差异, 分子遗传学检测可帮助疾病的早期识别、预后判断、生育咨询以及发病机制研究。

### 参 考 文 献

- [1] Marian AJ, Braunwald E. Hypertrophic cardiomyopathy: genetics, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and therapy[J]. *Circ Res*, 2017, 121(7):749-770.
- [2] McNally EM, Mestroni L. Dilated cardiomyopathy: genetic determinants and mechanisms[J]. *Circ Res*, 2017, 121(7):731-748.
- [3] Walsh R, Rutland C, Thomas R, et al. Cardiomyopathy: a systematic review of disease-causing mutations in myosin heavy chain 7 and their phenotypic manifestations[J]. *Cardiology*, 2010, 115(1):49-60.
- [4] Smith KM, Squiers J. Hypertrophic cardiomyopathy: an overview[J]. *Crit Care Nurs Clin North Am*, 2013, 25(2):263-272.
- [5] Park HY. Hereditary dilated cardiomyopathy: recent advances in genetic diagnostics[J]. *Korean Circ J*, 2017, 47(3):291-298.
- [6] Tanjore R, Rangaraju A, Vadapalli S, et al. Genetic variations of  $\beta$ -MYH7 in hypertrophic cardiomyopathy and dilated cardiomyopathy[J]. *Indian J Hum Genet*, 2010, 16(2):67-71.
- [7] Grenier MA, Osganian SK, Cox GF, et al. Design and implementation of the North American Pediatric Cardiomyopathy Registry[J]. *Am Heart J*, 2000, 139(2):s86-s95.
- [8] Fatkin D, Christe ME, Aristizabal O, et al. Neonatal cardiomyopathy in mice homozygous for the Arg403Gln mutation in the alpha cardiac myosin heavy chain gene[J]. *J Clin Invest*, 1999, 103(1):147-153.
- [9] McConnell BK, Fatkin D, Semsarian C, et al. Comparison of two murine models of familial hypertrophic cardiomyopathy[J]. *Circ Res*, 2001, 88(4):383-389.
- [10] Kayvanpour E, Sedaghat-Hamedani F, Amr A, et al. Genotype-phenotype associations in dilated cardiomyopathy: meta-analysis on more than 8000 individuals[J]. *Clin Res Cardiol*, 2017, 106(2):127-139.
- [11] Hershkovitz T, Kurolap A, Ruhrman-Shahar N, et al. Clinical diversity of MYH7-related cardiomyopathies: insights into genotype-phenotype correlations[J]. *Am J Med Genet A*, 2019, 179(3):365-372.
- [12] Girolami F, Passantino S, Verrillo F, et al. The influence of genotype on the phenotype, clinical course, and risk of adverse events in children with hypertrophic cardiomyopathy[J]. *Heart Fail Clin*, 2022, 18(1):1-8.
- [13] Dadson K, Hauck L, Billia F. Molecular mechanisms in cardiomyopathy[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2017, 131(13):1375-1392.
- [14] Wijner PJM, van der Velden J. Mutation-specific pathology and treatment of hypertrophic cardiomyopathy in patients, mouse models and human engineered heart tissue[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2020, 1866(8):165774.
- [15] Ren XF, Hensley N, Brady MB, et al. The genetic and molecular bases for hypertrophic cardiomyopathy: the role for calcium sensitization[J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2018, 32(1):478-487.
- [16] Montag J, Kowalski K, Makul M, et al. Burst-like transcription of mutant and wildtype MYH7-alleles as possible origin of cell-to-cell contractile imbalance in hypertrophic cardiomyopathy[J]. *Front Physiol*, 2018, 9:359.
- [17] Alves ML, Gaffin RD, Wolska BM. Rescue of familial cardiomyopathies by modifications at the level of sarcomere and  $\text{Ca}^{2+}$  fluxes[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2010, 48(5):834-842.
- [18] Pagiatakis C, Di Mauro V. The emerging role of epigenetics in therapeutic targeting of cardiomyopathies[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(16):8721.
- [19] Jordan DM, Kiezun A, Baxter SM, et al. Development and validation of a computational method for assessment of missense variants in hypertrophic cardiomyopathy[J]. *Am J Hum Genet*, 2011, 88(2):183-192.
- [20] Lu CX, Wu W, Liu F, et al. Molecular analysis of inherited cardiomyopathy using next generation semiconductor sequencing technologies[J]. *J Transl Med*, 2018, 16(1):241.

(收稿:2022-07-07 修回:2023-03-03)

(本文编辑:胡晓静)