

DOI: 10.13376/j.cbbs/2014049

文章编号: 1004-0374(2014)04-0329-11

## 原发性心肌病的分子遗传学特性

赵跃<sup>1,2</sup>, 冯悦<sup>1</sup>, 丁筱雪<sup>2</sup>, 夏雪山<sup>1</sup>, 丁家桓<sup>1\*</sup>, 张宏<sup>2\*</sup>

(1 昆明理工大学生命科学与技术学院, 昆明 650500; 2 云南省第一人民医院, 昆明 650032)

**摘要:** 心肌病 (cardiomyopathy) 是由心脏心室的结构改变和心肌壁功能受损导致的心脏病变, 具体表现为心脏肌小节蛋白结构和功能的改变、离子通道结构和功能的改变、能量供给和调控受到影响、细胞膜成分的改变等。原发性心肌病是心肌病的主要种类, 病变部位主要局限于心肌, 包括肥厚型心肌病、扩张型心肌病、限制型心肌病、致心律失常型右心室心肌病和无类别心肌病 5 大类。心肌病的发生主要与多种基因的变异有关, 这些基因主要编码肌节蛋白、桥粒蛋白、膜蛋白、钙结合蛋白和与线粒体氧化磷酸化有关的蛋白等。对原发性心肌病的分子遗传学特性的研究进行概述, 为该病的诊断、筛查、预防和治疗提供参考。

**关键词:** 原发性心肌病; 分子遗传学; 基因突变

中图分类号: Q341; R541 文献标志码: A

## The molecular genetic characteristics of human primary myocardial disease

ZHAO Yue<sup>1,2</sup>, FENG Yue<sup>1</sup>, DING Xiao-Xue<sup>2</sup>, XIA Xue-Shan<sup>1</sup>, DING Jia-Huan<sup>1\*</sup>, ZHANG Hong<sup>2\*</sup>

(1 Faculty of Life Science and Technology, Kunming University of Science and Technology, Kunming 650500, China;

2 First People's Hospital of Yunnan Province, Kunming 650032, China)

**Abstract:** Cardiomyopathy refers to the lesion of heart muscle, which is caused by the structural change of ventricle and the dysfunction of myocardial wall. It is characterized by the changes of the structure and function of sarcomere proteins and ion channels, the influence on the supply and regulation of energy, as well as the alteration of cell membrane component. Primary myocardial disease is a main type of cardiomyopathy, with the lesion confined to the myocardium. There are five subtypes of primary myocardial disease, including hypertrophic cardiomyopathy, dilated cardiomyopathy, restrictive cardiomyopathy, arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and classless cardiomyopathy. It has been proved that the cardiomyopathy is mainly associated with the variations of multiple genes that encode sarcomere proteins, desmosomes protein, membrane proteins, calcium binding proteins and mitochondrial oxidative phosphorylated protein. This review summarizes the progress of the molecular genetics of primary myocardial disease to provide a useful reference for its screening, diagnosis, prevention and treatment.

**Key words:** primary myocardial disease; molecular genetics; gene mutation

心肌病导致心脏结构和功能的异常, 其主要症状是心律失常、栓塞性中风、心悸和心源性猝死<sup>[1]</sup>。原发性心肌病 (primary myocardial disease, PMD) 是心肌病的主要类型, 该病流行于全球, 新生儿、儿童和成年人均可患病。2011年, Wilkinson等<sup>[2]</sup>对全球大部分地区的肥厚型心肌病 (hypertrophic cardiomyopathy, HCM)、扩张型心肌病 (dilated cardiomyopathy, DCM) 和限制型心肌病 (restrictive cardio-

myopathy, RCM) 患者的患病率作了相关统计, 高发人群为新生儿和中老年人群, 并且男性患病率大于

收稿日期: 2013-9-3; 修回日期: 2013-10-25

基金项目: 云南省应用基础研究计划重大项目 (2013FC007)

\*通信作者: E-mail: ding2056@yahoo.com(丁家桓); zhanghongkh@163.com(张宏)

女性。他们的患病与基因突变、自身免疫、病毒感染等多种因素有关,其中基因突变已被证实是其致病主要原因。基因突变也有多种方式,如剪切位点突变、缺失突变、碱基替换、插入、重复等。已经发现的致原发性心肌病的最主要的突变基因有20多个,这些突变的基因大部分是编码心脏肌节相关的蛋白质,也有一些和磷酸激酶或钙结合蛋白有关。对原发性心肌病的分子遗传学特性的深入了解,有利于促进该病的诊断、筛查、预防和治疗。

## 1 原发性心肌病的分类与发病分子机制

对心肌病进行科学的分类,并用精确的语言进行描述,是心肌病临床治疗及科学研究的前提。目前,心肌病的分类方法有多种,但主要采用1995年世界卫生组织(WHO)和国际心脏病联合会(ISFC)所颁布的标准,该标准从病理学角度把心肌病分为两种大的类型:特发性心肌病和原发性心肌病<sup>[3]</sup>。特发性心肌病包括和心肌疾病有关的心肌炎、特殊的心脏疾病等;原发性心肌病从形态和功能上分为肥厚型心肌病、扩张型心肌病、限制型心肌病、致心律失常型右心室心肌病和无类别心肌病5种类型<sup>[4]</sup>。

### 1.1 肥厚型心肌病

肥厚型心肌病(HCM)是原发性心肌病最主要的病种,于20世纪60年代在一个常染色体显性遗传的家族中发现<sup>[5]</sup>,患者主要表现为左心室肥厚或心肌壁增大,右心室肥厚或双心室肥厚较少见,其病理变化为心肌细胞弥漫性肥大、核大、畸形、深染、心肌纤维紊乱等。HCM是第一个从遗传角度阐明病因的心脏病,该病是常染色体显性单基因遗传病,大约有50%的HCM患者为家族性遗传<sup>[6]</sup>。迄今发现的HCM致病基因大约有30多个,包括400余种突变位点<sup>[7-9]</sup>。2006年,美国心脏病协会把HCM列入遗传性心肌病的范畴,在美国,从基因遗传的角度去筛查HCM已经纳入医疗保险范围。HCM的全球患病率约为1/500,患者死亡率较高,年死亡率大约为1%<sup>[10-11]</sup>。2004年,Zou等<sup>[12]</sup>对分布于中国9个省的成年人(共8080人,其中男性4064人,女性4016人)随机抽查进行超声心动图检测,检测出中国HCM的患病率大约为0.8/500。依此推断,中国人群中至少有200万HCM患者,该病也是青少年和运动员猝死的最主要原因(图1)。

肌节蛋白基因变异是HCM的主要致病原因<sup>[14]</sup>。心脏肌节主要包括粗肌丝和细肌丝,肌节上的基因

相关位点的突变,破坏了肌球蛋白和肌动蛋白之间的肌丝滑动,改变了心肌细胞内的钙信号通路,影响了左心室的发育和心肌壁的结构,导致心脏的功能不全<sup>[15]</sup>。心脏肌节模型及其相关致病基因见图2<sup>[16-18]</sup>。

已发现的HCM的致病基因有34个,较为常见的基因主要有以下6个,分别编码的蛋白质为: $\beta$ -肌球蛋白重链(MYH7)、心肌肌球蛋白结合蛋白C3(MYBPC3)、心肌肌钙蛋白T(TNNT2)、心肌肌球蛋白轻链2(MYL2)、平滑肌磷酸激酶(PRKAG2)和 $\alpha$ -原肌球蛋白(TPM1)。这6个基因都位于心肌的粗肌丝和细肌丝上(图2),80%以上的HCM是由于以上6个基因的相关位点突变所致<sup>[19]</sup>。

#### 1.1.1 $\beta$ -肌球蛋白重链(MYH7)

*MYH7*基因主要在人的心室中表达,但也有一些表达于富含I型肌纤维的骨骼肌,具有沿着粗肌丝聚合物和细肌丝轻链运动的功能。该基因位于染色体14q11.2-q12,全长29.924 kb,共40个外显子,编码1935个氨基酸残基的 $\beta$ -肌球蛋白重链,是第一个被发现的HCM致病基因,致病率占HCM病例总数的25%~30%<sup>[20]</sup>。2005年,Song等<sup>[21]</sup>对我国100多例HCM患者进行*MYH7*基因突变筛查,发现该基因在HCM中的致病率高达41%。2006年,郑冬冬等<sup>[22]</sup>对25例中国汉族人HCM患者进行*MYH7*基因扫描,在中国首次发现了p.R723G突变,并证实了*MYH7*是我国家族性肥厚型心肌病患者的热点致病基因,而p.R723G突变位点为我国家族性肥厚型心肌病患者的热点致病位点。在该基因上已经发现的突变位点近200个,突变影响了MYH7球状头端的ATP分解位点和激动蛋白的结合位点,降低了粗肌丝和细肌丝的亲合力,导致心肌收缩运动功能下降<sup>[23]</sup>。

#### 1.1.2 心肌肌球蛋白结合蛋白C3(MYBPC3)

*MYBPC3*位于横纹肌横桥区,是横纹肌粗肌丝的重要组成部分,它调节肾上腺素刺激心脏的应答反应,并对肌节的结构完整性有重要作用<sup>[24]</sup>。*MYBPC3*基因位于染色体11p11.2,全长28.297 kb,共35个外显子,其中第一个外显子不参加编码蛋白质,第2~35个外显子参与编码1173个氨基酸残基的蛋白质。*MYBPC3*基因相关位点的突变影响了肌小节的结构和功能,包括生化缺陷、ATP酶的活性和Ca<sup>2+</sup>的敏感性等<sup>[16]</sup>。*MYBPC3*基因突变致HCM占HCM患者的20%~30%<sup>[25]</sup>,在我国大约为

18%<sup>[21]</sup>。MYBPC3 基因变异方式有多种, 但剪接位点的突变最为常见。MYBPC3 基因突变使心源性猝死的概率由约 1% 上升到约 5%。

1.1.3 心肌肌钙蛋白T(TNNT2)

TNNT2 是肌钙蛋白复合体组分之一, 与 TNNI3 及 TNNC1 结合成复合体 (图 2), 并与原肌球蛋白和肌动蛋白结合, 是钙离子依赖的肌肉收缩过程所必需的, 对心肌细胞的收缩舒张功能发挥调节作用。TNNT2 基因定位于 1q32, 共 16 个外显子, 全长 25.664 kb。TNNT2 基因突变最早报道于 1994 年, 已经发现有 31 种突变与 HCM 有关, 该基因的相关突变位点占 HCM 患者的 3%~7%<sup>[26]</sup>, 在我国相对较少, 大约为 2% 左右<sup>[21]</sup>。TNNT2 基因的突变导致的心肌肥厚非常容易引发心源性猝死<sup>[27]</sup>。

1.1.4 心脏肌球蛋白轻链2(MYL2)

MYL2 上存在一个结合 Mg<sup>2+</sup> 的功能域, 对维持心肌细胞的结构和功能有着重要意义。该基因定位于 12q23-q24.3, 长 16.733 kb, 共 7 个外显子, 编码 166 个氨基酸残基的蛋白质, 现已经发现 10 个突变位点, 其中 p.A13T、p.E22K 可引起心室中部肥厚, p.F18L、p.R58Q 和 p.P95A 致 HCM 表现

为经典的室间隔肥厚<sup>[28-29]</sup>。

1.1.5 平滑肌磷酸激酶(PRKAG2)

2002 年, Gollob 等<sup>[30]</sup> 首次报道 PRKAG2 基因的突变能致 HCM, 被称为代谢性肥厚型心肌病或异常的心脏特异糖原累积综合征, 属于一种少见的

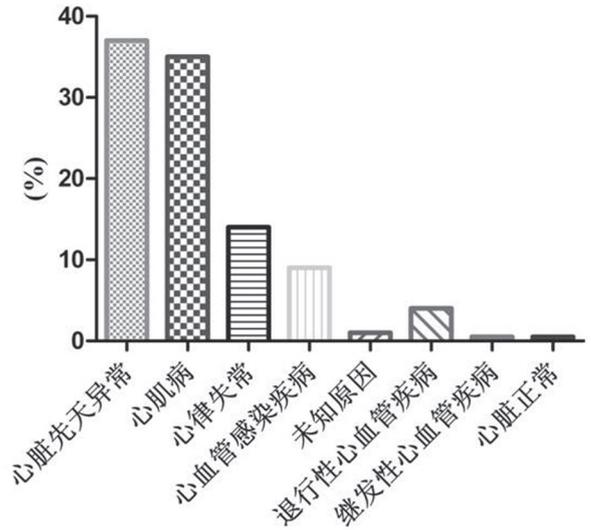


图1 年轻运动员猝死的原因<sup>[3,13]</sup>

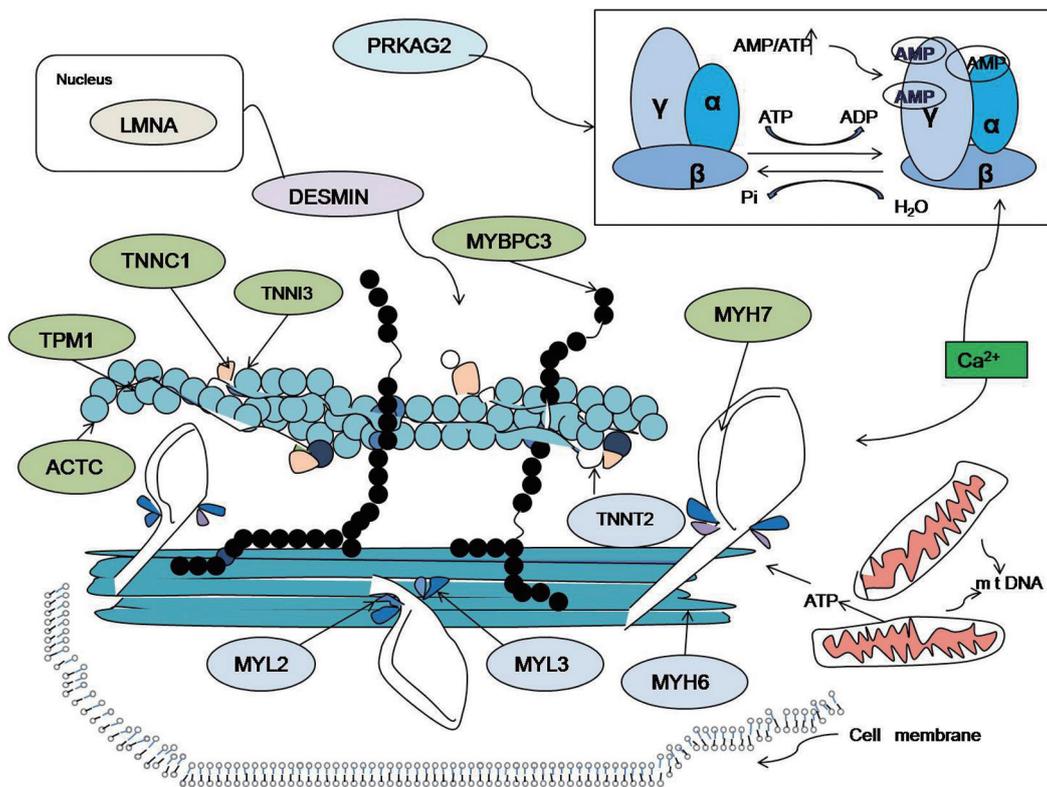


图2 心脏肌节模型及其相关致病基因<sup>[16-18]</sup>

常染色体显性遗传性 (autosomal dominant inheritance) 心脏病。PRKAG2 基因位于染色体 7q22-q31.1, 是一个高度保守的由  $\alpha$ 、 $\beta$  和  $\gamma$  等 3 个亚基构成的复合体 (图 2), 其主要编码形式 PRKAG2b 含 16 个外显子, 编码 569 个氨基酸的 AMP 激活蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK) 的  $\gamma$ 2 调节亚单位蛋白。AMPK 是细胞内 ATP 重要的代谢传感器, 当 ATP 消耗转化为 ADP, AMP/ATP 的比率升高时, 升高的 AMP 通过其自动抑制区与  $\gamma$ 2 亚单位的相互作用活化上游的激酶 AMPK, 激活细胞内各种信号系统产生并利用 ATP。当 PRKAG2 基因发生突变时, 钙调蛋白依赖性蛋白激酶不能和 PRKAG2 蛋白的亚基结合, 使  $\text{Ca}^{2+}$  的敏感性增强, 导致心肌细胞电生理异常, 其结果是糖原不能被氧化为 ATP, 细胞缺少能量, 特别是心肌细胞供能不足, 最终产生心肌肥厚、房颤等综合性症状。AMPK 不仅是心房纤维性颤动和心脏传导阻滞的分子基础, 也可能是治疗心律失常的靶标<sup>[31-32]</sup>。到目前为止已经报道了 9 种 PRKAG2 基因突变, 包括 8 种错义突变和 1 种移码突变, 如错义突变 p.R531G 能导致房颤、心室预激综合征和心肌肥厚等症状, 错义突变 p.R302Q、p.T400N 和 p.N488I 能引起心肌细胞的扩大和间质纤维化<sup>[31-33]</sup>。

### 1.1.6 $\alpha$ -原肌球蛋白(TPM1)

TPM1 基因变异致 HCM 占 HCM 患者的 1%~3%, 该基因突变范围较小, 到目前为止发现了突变位点 11 个。TPM1 基因位于 15q22.1, 全长 36.227 kb, 共 14 个外显子。2003 年, Jongbloed 等<sup>[34]</sup>通过连锁分析发现了突变位点 p.E62Q; 2005 年, Sipola 等<sup>[35]</sup>从 11 名男性和 13 名女性 HCM 患者中筛查到位于 5 号外显子的 p.D175N 突变位点, 已被证实为热点突变。

## 1.2 扩张型心肌病

扩张型心肌病 (DCM) 是导致充血性心衰最常见的原因, 是一种以单侧或双侧心室扩张和心室收缩功能减弱的心肌疾病, 病理特征为心肌壁变薄、心室腔显著扩大并伴有血栓的形成<sup>[4]</sup>。其临床表现为心律失常、心力衰竭、动脉栓塞等, 在美国发病率大约为 1/2 500<sup>[3]</sup>。扩张型心肌病发病达到晚期时, 除心脏移植外, 没有彻底的治疗方法。该病死亡率较高, 5 年内病死率 15%~50%<sup>[36]</sup>。DCM 与多种因素有关, 常见的为以下 3 种: 基因突变产生的扩张型心肌病、病毒感染产生的扩张型心肌病和自身免疫反应产生的扩张型心肌病。基因突变引起的扩张

型心肌病, 常呈现家族聚集的方式发病, 称为家族性扩张型心肌病 (familial DCM, FDCM), 但也有散发病例。当有些散发病例从零突变时, 也能传给后代, 随着时间的推移也可能朝着家族聚集趋势发展, 高达 35% 的 DCM 患者有家族史。该病的遗传模式也有多种, 有常染色体显性遗传、常染色体隐性遗传、X 连锁遗传和线粒体 DNA 遗传<sup>[37]</sup>, 其中最常见的是常染色体显性遗传和隐性遗传。到目前为止, 已经发现 38 个基因相关位点的突变能致 DCM。主要致病基因编码的蛋白质有核纤层蛋白 (LMNA)、肌钙蛋白 I(TNNI3)、 $\alpha$ -原肌球蛋白 (TPM1)、 $\alpha$ -心脏肌动蛋白 (ACTC)、受磷蛋白 (PLN)、Tafazzin 蛋白 (TAZ)、肌营养不良蛋白 (DMD) 和线粒体 DNA(mitochondrial DNA) 编码的蛋白。

### 1.2.1 常染色体显性遗传

#### 1.2.1.1 受磷蛋白(PLN)

PLN 基因编码受磷蛋白。受磷蛋白为一种跨膜蛋白, 是心肌收缩的重要调节因子, 在非磷酸化状态下, 能够抑制心脏肌质网  $\text{Ca}^{2+}$ -ATP 酶, 降低其亲和力。该基因定位于 6q22.31, 全长 19.146 kb, 共 2 个外显子, 编码 52 个氨基酸的残基。2003 年, Kamisago 等<sup>[38]</sup>发现 PLN 基因 c.25C>T、p.R9C 的错义突变可以致家族性扩张型心肌病。构建 PLN-R9C 转基因小鼠, 在细胞和生化水平发现 PLN-R9C 转基因小鼠不能直接抑制心脏肌质网  $\text{Ca}^{2+}$ -ATP 酶, 并且 PLN-R9C 转基因小鼠早死。

#### 1.2.1.2 $\alpha$ -心脏肌动蛋白(ACTC)

ACTC 基因是人的六大肌动蛋白基因之一, 编码的蛋白十分保守, 其极化的一个末端通过横桥和肌球蛋白相连, 另一个固定的末端和 Z 带或肌间盘相连, 是细肌丝肌节的重要组成部分。该基因是世界上第一个被确认的 DCM 和 HCM 的共有致病基因<sup>[39]</sup>, 定位于 15q11-q14, 共 6 个外显子, 编码 337 个氨基酸残基的  $\alpha$ -心脏肌动蛋白, 是最常见的 FDCM 致病基因。现已经在 Exon5 和 Exon6 上分别发现了 p.A312H 和 p.E361G 两个突变位点与 FDCM 有关<sup>[40-41]</sup>, 这两个位点的突变改变了肌动蛋白和 Z 带及肌间盘结合域的保守氨基酸, 从而影响心肌的结构和功能。

#### 1.2.1.3 核纤层蛋白(LMNA)

LMNA 位于核膜内, 由一个二维的矩阵蛋白构成 (图 2), 通过结蛋白 (desmin) 和粗肌丝及细肌丝发生作用。编码核纤层蛋白的 LMNA 基因定位于 1q22,

相关突变位点致病率占 DCM 患者的约 10%<sup>[42]</sup>。该基因变异不仅能导致骨骼肌和心脏传导阻塞<sup>[43]</sup>, 而且能致营养不良症和家族性部分脂肪酸代谢障碍等。

## 1.2.2 常染色体隐性遗传

### 1.2.2.1 肌钙蛋白I(TNNI3)

*TNNI3* 基因编码心脏特异性蛋白, 只在心肌中表达, 是第一个被发现的 DCM 常染色体隐性致病基因。该基因定位于 19q13.4, 8 个外显子共编码 210 个氨基酸残基的肌钙蛋白, 作为心肌肌钙蛋白复合物的亚单位之一, 与 *TNNT2* 和 *TNNC1* 结合在一起组成横纹肌肌钙蛋白复合物。肌钙蛋白是抑制亚基, 它阻止肌动蛋白-肌球蛋白相互作用, 介导横纹肌松弛, 从而调节心肌细胞的收缩活动。Murphy 等<sup>[44]</sup>通过对 235 位 DCM 患者的基因筛查, 在 *TNNI3* 基因的 Exon1 上发现一个新的错义突变位点 c.4C>T, p.A2V, 证实了 *TNNI3* 为 DCM 的常染色体遗传的致病基因。

### 1.2.3 X连锁遗传

在 DCM 中, X 连锁遗传的特点是女性携带 DCM 相关突变基因但不发病, 患者全为男性。已经发现的 X 连锁隐性遗传能致 DCM 的基因有两个: *TAZ* 和 *DMD*。

#### 1.2.3.1 Tafazzin蛋白(TAZ)

*TAZ* 基因定位于 Xq28, 共 11 个外显子, 编码 Tafazzin 蛋白, 在心肌和骨骼肌中高度表达。目前已经发现该基因有 4 种不同的转录形式, 翻译后能产生 4 种大小不同的亚型蛋白<sup>[45]</sup>。该基因的突变不仅能导致 DCM, 而且能致心内膜弹力纤维增生症。

#### 1.2.3.2 肌营养不良蛋白(DMD)

*DMD* 基因定位于 Xp21.2, 共 85 个外显子, 编码 3 685 个氨基酸的抗肌营养不良蛋白。*DMD* 基因的相关位点突变, 致使抗肌营养不良蛋白减少, 细胞膜不稳定和信号转导缺陷, 从而使细胞变性坏死<sup>[46]</sup>。Ortiz-Lopez 等<sup>[47]</sup>于 1997 年从 DCM 患者的心肌细胞和淋巴细胞中提取全基因组, 进行 *DMD* 基因的突变筛查, 在 9 号外显子发现了一个错义突变 p.T279A, 使该蛋白在进化上相对保守的 H1 区域的  $\beta$ -折叠片层改变为  $\alpha$ -螺旋, 蛋白极性发生变化。

### 1.2.4 线粒体DNA

线粒体 DNA(mitochondrial DNA, mtDNA) 位于线粒体基质中, 为一条轻链和一条重链组成的全长约 16.5 kb 的环状 DNA 分子, 它具有自主复制转录和翻译功能, 能编码 22 种 tRNA 和氧化磷酸化复

合体系中的多种亚单位(图 3)<sup>[48]</sup>, 通过氧化磷酸化代谢途径为细胞提供 ATP。由于其编码蛋白缺乏组蛋白的保护和高效的修复系统, 容易受到自由基的侵害, mtDNA 的突变频率远高于细胞核。心肌细胞中的 mtDNA 突变后导致 mRNA 和 tRNA 的结构或功能不全, 蛋白质功能异常, 从而导致呼吸链中多种酶活性降低, ATP 生成减少, 最终导致心肌细胞供能不足。Li 等<sup>[49]</sup>通过扩增 40 个 DCM 患者的心内膜心肌的 mtDNA 的全基因组, 发现 14 种缺失, 缺失范围为 3.3~12.6 kb。在 DCM 患者中, 其 mtDNA 碱基的缺失频率远高于正常人, 这些缺失促进了 DCM 的发展, DCM 病情的发展又促进了 mtDNA 的损伤。Cardena 等<sup>[50]</sup>在一个心衰的 DCM 患者中检测到 mtDNA 基因组中 15 bp 的一个重复突变, 该突变改变了线粒体 tRNA 脯氨酸基因的二级结构, 使细胞失去了调节活性氧平衡的作用。

## 1.3 限制型心肌病

RCM 是心肌病中最严重的一种类型, 临床特征为心脏心室充盈受损、舒张功能障碍、呼吸困难和肺水肿。由于病因不同, RCM 通常是通过心肌细胞浸润或心内膜纤维化使心脏变得僵硬, 虽然心脏心肌壁厚度正常, 但心室体积缩小, 并且很容易发展为心力衰竭<sup>[51]</sup>。从遗传因素来讲, 该病以常染色体占优势的方式遗传<sup>[4]</sup>。遗传性限制型心肌病和很多基因突变有关, 如 *TNNT2* 和 *TNNI3*。*TNNI3* 为 RCM 最常见的致病基因之一, 超过 50% 的 RCM 患者是由该基因的突变所致。Mogensen 等<sup>[52]</sup>在一个患有 RCM 的大家族中把 *TNNI3* 作为 RCM 的致病基因进行筛查, 发现该家族中 6 个 RCM 患者携带有 *TNNI3* 基因新的突变位点 p.R192H 和 p.R145W, 确认了 *TNNI3* 相关位点的突变能致 RCM。Peddy 等<sup>[53]</sup>在一个患有 RCM 的 1 岁小女孩身上发现 *TNNT2* 基因在 9 号外显子上有一个新的突变位点 p.G96del, 第一次筛查出了 *TNNT2* 基因能致 RCM。*TNNT2* 相关位点的突变, 增加了  $\text{Ca}^{2+}$  的敏感性, 降低了 pCa50 和细肌丝的协同作用。

## 1.4 致心律失常型右心室心肌病

致心律失常型右心室心肌病(arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy, ARVC) 于 1998 年, 在一个印度家庭中首次发现, 是一种常染色体显性遗传病<sup>[54]</sup>, 只要父母双亲其中一个带有致病突变, 下一代携带突变的的风险为 50%。其主要特征是心肌细胞萎缩, 纤维脂肪逐步积累, 逐渐从心外膜进展到心

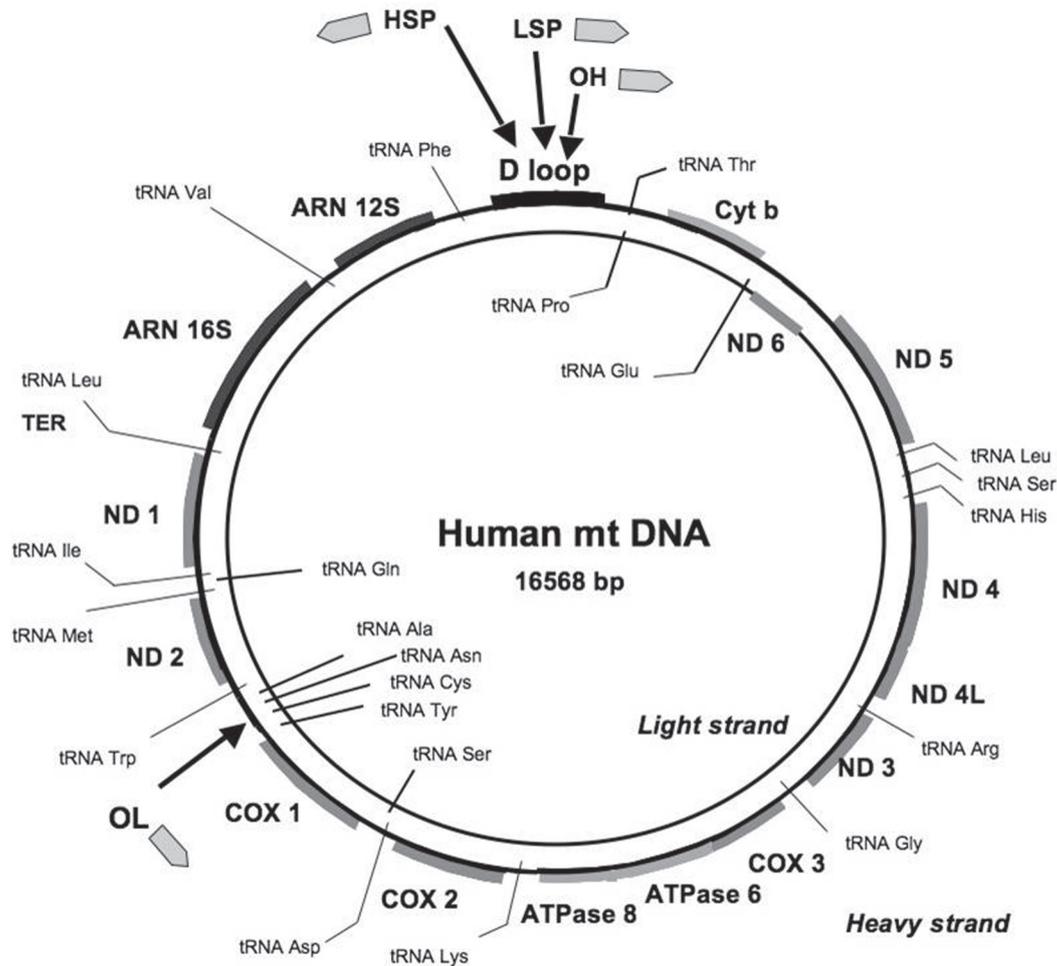


图3 人类线粒体DNA<sup>[48]</sup>

内膜，导致右心室游离壁变薄、扩张并形成室壁瘤，最终心肌细胞坏死，破坏了心肌的结构。该病是诱发年轻人及运动员心室心动过速和猝死的主要原因之一，主要累及部位为右心室，但随着时间的推移也会累及左心室，发病率大约为1/5 000<sup>[55]</sup>。主要临床症状表现为心室颤动、心悸、晕厥等，其致病的分子基础也和基因突变有关，家族性遗传致病原因大约占到了50%<sup>[56]</sup>。到目前为止已经发现了8个基因和ARVC的致病有关，但桥粒斑蛋白(DSP)和斑菲素蛋白2(PKP2)基因致ARVC率分别占据该类疾病的6%~16%和10%~43%，为ARVC的主要致病基因<sup>[57-58]</sup>。

#### 1.4.1 桥粒斑蛋白(DSP)

DSP基因编码桥粒斑蛋白，定位于染色体6p24.3，桥粒斑蛋白是桥粒的重要组成成分之一，其N末端和斑菲素蛋白及桥粒斑珠蛋白发生交互作用，C末端和中间丝链接，能调节细胞生长、分化

和发展，起到稳定细胞和细胞间信号转导的作用。Alcalai等<sup>[59]</sup>从一个患有ARVC的家族患者血液的全基因组中通过PCR扩增包括DSP在内的11个编码桥粒的基因，运用单链构象多态性和直接测序分析发现了DSP基因的24号外显子发生错义突变p.G2375R，证明桥粒斑蛋白维持细胞间缝隙连接的正常功能，对心肌膜的结构和功能具有重要作用。

#### 1.4.2 斑菲素蛋白2(PKP2)

PKP2基因编码斑菲素蛋白2，定位于12p11.21，该蛋白在细胞骨架中担任着连接钙黏蛋白和中间丝的角色，具有调节 $\beta$ -连环蛋白的作用。PKP2基因有两种转录本，分别编码不同的蛋白亚型，PKP2基因突变在ARVC患者中是很常见的。Gerull等<sup>[57]</sup>在120个ARVC患者中发现32人带有PKP2基因的突变。Grossmann等<sup>[60]</sup>通过构建PKP2基因缺失的小鼠实验发现，与野生型小鼠相比，PKP2基因缺失小鼠不能形成正常的桥粒，最

终死于恶性心律失常。

## 2 HCM、DCM、RCM遗传和表型之间的重叠

尽管原发性心肌病各亚型之间能从临床特征(心室结构的形态和功能)上完全进行辨别,但它们本质上有着基因和表型的重叠,如表1<sup>[4,14,61-62]</sup>所示,从遗传的角度来看,HCM、DCM、RCM之间的共有致病基因都是编码心脏肌节的基因,其遗传方式都为常染色体显性遗传;从病理学的角度来看,

有5%~10%的HCM患者心脏功能变坏,左心室过度膨胀,其形态和DCM十分相似<sup>[15]</sup>。在DCM患者中,虽然能像HCM患者一样观察到心肌细胞肥大,但DCM患者的心肌细胞并不混乱<sup>[63]</sup>。尽管现在已经知道同一个基因突变能导致不同种类的心肌病,但在HCM和DCM患者中发生相同的突变时,其潜在的致病分子机制是不相同的<sup>[64-65]</sup>。虽然RCM患者的心室壁厚度正常,但最终有些RCM患者会与HCM和DCM一样发展为心力衰竭<sup>[66]</sup>。

表1 HCM、DCM、RCM肌节蛋白致病基因<sup>[4,14,61-62]</sup>

基因	染色体定位	HCM(频率)	DCM(频率)	RCM(频率)	遗传方式	受累部位	参考文献
<i>MYH7</i>	14q11.2-q12	25%~30%	~4%		AD	肌节	[20,67-68]
<i>MYBPC3</i>	11p11.2	20%~30%	~2%		AD	肌节	[25,68]
<i>TNNT2</i>	1q32	3%~7%	~3%	~3%	AD	肌节	[26,67]
<i>TNNI3</i>	19q13.4	~5%	<1%	~50%	AD	肌节	[69-70]
<i>TNNC1</i>	3p21.1	<1%	<1%		AD	肌节	[67]
<i>ACTC</i>	15q11-q14	<5%	<1%		AD	肌节	[71-72]
<i>TPMI</i>	15q22.1	~5%	<1%		AD	肌节	[64,73]

## 3 原发性心肌病的分子诊断

在国外,对那些可能患有可遗传的离子通道疾病或心肌病的临床基因检测已经开始走向商业化<sup>[61]</sup>。目前已经有13家经过临床实验室改进修正案(GLIA)批准的对家族性心肌病临床检测的商业化实验室,其中有6家分布在美国<sup>[74]</sup>。虽然每个临床检测实验室所检测的基因数目、价格和检测的技术平台都有所不同,但心脏科医生和(或)遗传学家规划出的为临床服务的指标是<sup>[75-76]</sup>:(1)该家族性心肌病的致病性突变位点已经被报道;(2)该突变位点为物种之间保守性氨基酸发生的非同义突变;(3)该突变位点在对照健康人群中不存在,并且较小等位基因频率<1%。基因检测具有较高的准确性和经济性,可以在症状发生前检测,做出患病风险预测及预后评估,检测时不需要对受累器官或组织进行取样等。通过基因检测在一个家庭的成员中发现致病基因的突变位点时,这对家庭中的其他成员进行家族筛查具有较大的参考价值。因此,美国心律协会和欧洲心律协会于2011年颁布了国际上首部《遗传性心脏离子通道病与心肌病》基因检测专家共识<sup>[77]</sup>。该共识把基因检测分为4个等级,I类推荐:基因检

测结果阳性率较高,大于40%,能影响患者治疗策略、生活方式的选择;IIa类推荐:推荐或可能获益;IIb类推荐:可以考虑;III类推荐:不推荐,基因检测没有任何额外的好处。

虽然原发性心肌病的致病基因较多,但在大多数人群中主要的致病基因相对较少(图4),对不同的原发性心肌病,我们可以偏重性地采取检测不同的基因,从而达到分子诊断的目的。

(1)基于HCM患者的临床史、家族史、心电图等资料,可进行基因检测和家族筛查。虽然到目前为止,HCM的致病基因已经被发现30多个,但致病率高的基因有以下几个基因:*MYBPC3*、*MYH7*、*TNNI3*、*TNNT2*、*TPMI*、*PRKAG2*,对以上6个致病基因进行检测,HCM阳性率可以达到70%以上<sup>[78]</sup>,所以我们可以对大多数的HCM患者进行基因检测,对有家族史的HCM家庭其他成员进行家族筛查。

(2)通过家族史或先证者对DCM患者进行家族筛查或基因检测,最后对基因突变阳性者进行预防和避开发病因素,从而降低DCM的发病率。常见的筛查基因有*LMNA*、*MYH7*、*mtDNA*、*MYBPC3*、*ACTC*<sup>[62]</sup>。

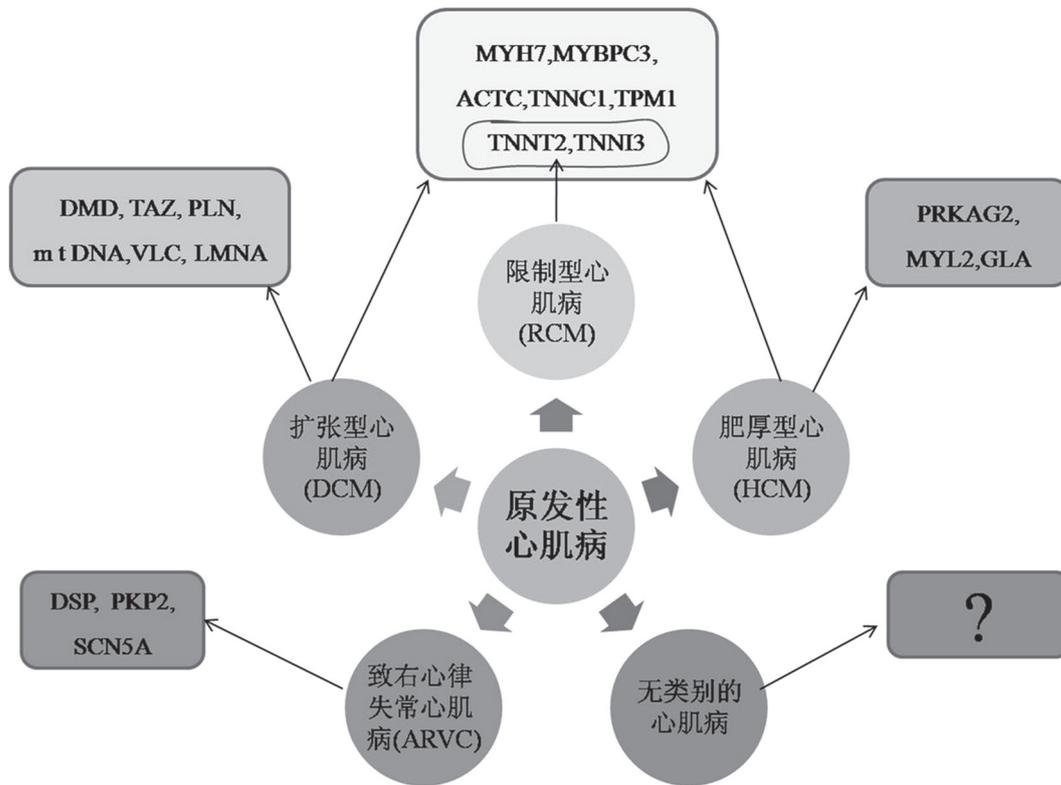


图4 原发性心肌病的主要致病基因<sup>[4,62]</sup>

(3) RCM 发病十分罕见,在了解患者的家族史、心电图或超声心动图的基础上,可以明确诊断,筛选出高危患者,从而对高危患者进行预防和及早治疗。最常见的致病基因为 *TNNT2* 和 *TNNI3*,仅 *TNNI3* 基因致 RCM 率就大于 50%<sup>[52]</sup>。

(4) 在发现 ARVC 先证者家族中,可以对家族成员进行特定基因的突变检测,检测结果具有重要的参考价值,对于无先证者的家族不推荐进行基因检测。

#### 4 展望

原发性心肌病属于慢性病的范畴,传统的心肌病诊断方式主要是通过心电图、超声心动图等医学影像学的手段进行患病后的诊断,并且大多数患者都是到了中晚期才去医院就诊,不仅造成了个人的生命危险,而且耗费了巨大的医疗费用。如今,虽然越来越多的致病基因及其突变位点被发现,其功能也得到不同程度的了解,但要更好地理解原发性心肌病致病的分子基础,还需要加强研究以发现更多的致病基因和致病性突变位点。特别是在中国,由于中国人群和西方人群的遗传异质性,对原发性

心肌病致病基因相关的研究相对较少,因此,有待进一步加强。

在西方很多国家,通过对患者或其一级亲属进行咨询一些相关的临床征兆或特征,如晕厥、胸闷、呼吸困难、心力衰竭、心脏骤停和家族性心源性猝死史等,从基因角度来对可能的原发性心肌病患者进行临床前期的基因检测和家族筛查已经商业化。在我国,心肌病的诊断大部分仍然还是传统的患病后的诊断方式。应该充分认识到基因检测和家族筛查对临床前的指导作用,可设立多学科门诊,整合心脏病学和临床遗传学,这样能及时发现原发性心肌病患者,对患者进行早期的危险分层,在生活中避免发病的不利因素,提高患者的生存质量,降低原发性心肌病患者的死亡率,这也能为将来实现个体化医疗和个体化用药打下一个坚实的基础,这已经成为全球原发性心肌病诊断、预防和治疗的主要趋势。

#### [参 考 文 献]

- [1] Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an

- American Heart Association Scientific Statement From the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation*, 2006, 113(14): 1807-16
- [2] Wilkinson JD, Zebrowski JP, Hunter JA, et al. Assessing the global and regional impact of primary cardiomyopathies: the Global Burden of Diseases, Injuries and Risk Factors (GBD 2010) Study. *Prog Pediatr Cardiol*, 2011, 32(1): 55-63
- [3] Maron BJ, Thompson PD, Ackerman MJ, et al. Recommendations and considerations related to preparticipation screening for cardiovascular abnormalities in competitive athletes: 2007 update: a scientific statement from the American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism: endorsed by the American College of Cardiology Foundation. *Circulation*, 2007, 115(12): 1643-55
- [4] Hughes SE, McKenna WJ. New insights into the pathology of inherited cardiomyopathy. *Heart*, 2005, 91(2): 257-64
- [5] Hollman A, Goodwin JF, Teare D, et al. A family with obstructive cardiomyopathy (asymmetrical hypertrophy). *Br Heart J*, 1960, 22(4): 449
- [6] Maron BJ, McKenna W, Danielson GK, et al. American College of Cardiology/European Society of Cardiology clinical expert consensus document on hypertrophic cardiomyopathy: a report of the American College of Cardiology foundation task force on clinical expert consensus documents and the European Society of Cardiology committee for practice guidelines. *Eur Heart J*, 2003, 24(21): 1965-91
- [7] Pinto YM, Wilde AA, van Rijsingen IA, et al. Clinical utility gene card for: hypertrophic cardiomyopathy (type 1-14). *Eur J Hum Genet*, 2011, 19(8): 1-4
- [8] ICIN working group on Hereditary Heart Diseases. Genetic diagnostics and genetic counselling in Hypertrophic Cardiomyopathy (HCM). *Neth Heart J*, 2010, 18(3): 144-59
- [9] Alcalai R, Seidman JG, Seidman CE. Genetic basis of hypertrophic cardiomyopathy: from bench to the clinics. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2008, 19(1): 104-10
- [10] Maron BJ, Gardin JM, Flack JM, et al. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a general population of young adults. Echocardiographic analysis of 4111 subjects in the CARDIA Study. Coronary Artery Risk Development in (Young) Adults. *Circulation*, 1995, 92(4): 785-9
- [11] Hershberger RE, Cowan J, Morales A, et al. Progress with genetic cardiomyopathies: screening, counseling, and testing in dilated, hypertrophic, and arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Circ Heart Fail*, 2009, 2(3): 253-61
- [12] Zou Y, Song L, Wang Z, et al. Prevalence of idiopathic hypertrophic cardiomyopathy in China: a population-based echocardiographic analysis of 8080 adults. *Am J Med*, 2004, 116(1): 14-8
- [13] Dadlani GH, Harmon WG, Perez-Colon E, et al. Diagnosis and screening of hypertrophic cardiomyopathy in children. *Prog Pediatr Cardiol*, 2011, 31(1): 21-7
- [14] Seidman CE, Seidman JG. Molecular genetic studies of familial hypertrophic cardiomyopathy. *Basic Res Cardiol*, 1998, 93(3): 13-6
- [15] Fatkin D, Graham RM. Molecular mechanisms of inherited cardiomyopathies. *Physiol Rev*, 2002, 82(4): 945-80
- [16] Morita H, DePalma SR, Arad M, et al. Molecular epidemiology of hypertrophic cardiomyopathy. *Cold Spring Harbor Symp Quant Biol*, 2002, 67: 383-8
- [17] <http://www.genedx.com/test-catalog/cardiology/hypertrophic-cardiomyopathy/>
- [18] Viollet B, Lantier L, Devin-Leclerc J, et al. Targeting the AMPK pathway for the treatment of type 2 diabetes. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2009, 14: 3380-400
- [19] Lind JM, Chiu C, Sensarian C. Genetic basis of hypertrophic cardiomyopathy. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2006, 4(6): 927-34
- [20] 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. *Cell*, 1990, 62(5): 999-1006
- [21] Song L, Zou Y, Wang Z, et al. Mutations profile in Chinese patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Clin Chim Acta*, 2005, 351(1): 209-16
- [22] 郑冬冬, 杨俊华, 董宁, 等. 中国汉族家族性肥厚型心肌病患者群MYH7基因Arg723Gly突变分析. *中华心血管病杂志*, 2006, 34(3): 208-11
- [23] Purushotham G, Madhumohan K, Anwaruddin, M, et al. The MYH7 p. R787H mutation causes hypertrophic cardiomyopathy in two unrelated families. *Exp Clin Cardiol*, 2010, 15(1): e1-4
- [24] Simonson TS, Zhang Y, Huff CD, et al. Limited distribution of a cardiomyopathy associated variant in India. *Ann Hum Genet*, 2010, 74(2): 184-8
- [25] Niimura H, Bachinski LL, Sangwatanaroj S. Mutations in the gene for cardiac myosin-binding protein C and late-onset familial hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med*, 1998, 338(18): 1248-57
- [26] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=gene&part=hyper-card>
- [27] García-Castro M, Reguero JR, Batalla A, et al. Hypertrophic cardiomyopathy: low frequency of mutations in the  $\beta$ -myosin heavy chain (MYH7) and cardiac troponin t (TNNT2) genes among Spanish patients. *Clin Chem*, 2003, 49(8): 1279-85
- [28] Hunter JJ, Tanaka N, Rockman HA, et al. Ventricular expression of a MLC-2v-ras fusion gene induces cardiac hypertrophy and selective diastolic dysfunction in transgenic mice. *J Biol Chem*, 1995, 270(39): 23173-8
- [29] Szczesna-Cordary D, Guzman G, Ng SS, et al. Familial hypertrophic cardiomyopathy linked alterations in  $Ca^{2+}$  binding of human cardiac myosin regulatory light chain affect cardiac muscle contraction. *J Biol Chem*, 2004, 279(5): 3535-42
- [30] Gollob MH, Green MS, Tang AS, et al. PRKAG2 cardiac syndrome: familial ventricular preexcitation, conduction

- system disease, and cardiac hypertrophy. *Curr Opin Cardiol*, 2002, 17(3): 229-34
- [31] Gollob MH, Seger JJ, Gollob TN, et al. Novel PRKAG2 mutation responsible for the genetic syndrome of ventricular preexcitation and conduction system disease with childhood onset and absence of cardiac hypertrophy. *Circulation*, 2001, 104(25): 3030-3
- [32] Blair E, Redwood C, Ashrafian H, et al. Mutations in the  $\gamma(2)$  subunit of AMP-activated protein kinase cause familial hypertrophic cardiomyopathy: evidence for the central role of energy compromise in disease pathogenesis. *Hum Mol Genet*, 2001, 10(11): 1215-20
- [33] Arad M, Benson DW, Perez-Atayde AR, et al. Constitutively active AMP kinase mutations cause glycogen storage disease mimicking hypertrophic cardiomyopathy. *J Clin Invest*, 2002, 109(3): 357-62
- [34] Jongbloed RJ, Marcelis CL, Doevendans PA, et al. Variable clinical manifestation of a novel missense mutation in the  $\alpha$ -tropomyosin (TPM1) gene in familial hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*, 2003, 41(6): 981-6
- [35] Sipola P, Lauerma K, Jääskeläinen P, et al. Cine MR imaging of myocardial contractile impairment in patients with hypertrophic cardiomyopathy attributable to Asp175Asn mutation in the  $\alpha$ -tropomyosin gene. *Radiology*, 2005, 236(3): 815-24
- [36] Komajda M, Jais JP, Reeves F, et al. Factors predicting mortality in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J*, 1990, 11(9): 824-31
- [37] Towbin JA, Bowles NE. An excellent up-to-date review of the identification of the genes responsible for cardiomyopathies providing further insights into the pathogenesis of these disorders. *Nature*, 2002, (415):227-33
- [38] Schmitt JP, Kamisago M, Asahi M, et al. Dilated cardiomyopathy and heart failure caused by a mutation in phospholamban. *Science*, 2003, 299(5611): 1410-3
- [39] Gollob MH, Green MS, Tang AS, et al. Identification of a gene responsible for familial Wolff-Parkinson-White syndrome. *N Engl J Med*, 2001, 344(24): 1823-31
- [40] Olson TM, Michels VV, Thibodeau SN, et al. Actin mutations in dilated cardiomyopathy, a heritable form of heart failure. *Science*, 1998, 280(5364): 750-2
- [41] Wong WW, Doyle TC, Cheung P, et al. Functional studies of yeast actin mutants corresponding to human cardiomyopathy mutations. *J Muscle Res Cell Motil*, 2001, 22(8): 665-74
- [42] Zeller R, Ivandic BT, Ehlermann P, et al. Large-scale mutation screening in patients with dilated or hypertrophic cardiomyopathy: a pilot study using DGGE. *J Mol Med (Berl)*, 2006, 84(8): 682-91
- [43] Mestroni L, Miyamoto SD, Taylor MR. Genetics of dilated cardiomyopathy conduction disease. *Prog Pediatr Cardiol*, 2007, 24(1): 3-13
- [44] Murphy RT, Mogensen J, Shaw A, et al. Novel mutation in cardiac troponin I in recessive idiopathic dilated cardiomyopathy. *Lancet*, 2004, 363(9406): 371-2
- [45] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/6901>
- [46] Cox GF, Kunkel LM. Dystrophies and heart disease. *Curr Opin Cardiol*, 1997, 12(3): 329-43
- [47] Ortiz-Lopez R, Li H, Su J, et al. Evidence for a dystrophin missense mutation as a cause of X-linked dilated cardiomyopathy. *Circulation*, 1997, 95(10): 2434-40
- [48] Bellance N, Lestienne P, Rossignol R. Mitochondria: from bioenergetics to the metabolic regulation of carcinogenesis. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2009, 14(11): 4015-34
- [49] Li YY, Hengstenberg C, Maisch B. Whole mitochondrial genome amplification reveals basal level multiple deletions in mtDNA of patients with dilated cardiomyopathy. *Biochem Biophys Res Commun*, 1995, 210(1): 211-8
- [50] Cardena MM, Mansur AJ, Pereira Ada C, et al. A new duplication in the mitochondrially encoded tRNA proline gene in a patient with dilated cardiomyopathy. *Mitochondrial DNA*, 2013, 24(1):46-9
- [51] Rivenes SM, Kearney DL, Smith EO, et al. Sudden death and cardiovascular collapse in children with restrictive cardiomyopathy. *Circulation*, 2000, 102(8): 876-82
- [52] Mogensen J, Kubo T, Duque M, et al. Idiopathic restrictive cardiomyopathy is part of the clinical expression of cardiac troponin I mutations. *J Clin Invest*, 2003, 111(2): 209-16
- [53] Peddy SB, Vricella LA, Crosson JE, et al. Infantile restrictive cardiomyopathy resulting from a mutation in the cardiac troponin T gene. *Pediatrics*, 2006, 117(5): 1830-3
- [54] Valente M, Calabrese F, Thiene G, et al. *In vivo* evidence of apoptosis in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Am J Pathol*, 1998, 152(2): 479-84
- [55] Norman MW, McKenna WJ. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: perspectives on diseases. *Z Kardiol*, 1999, 88(8): 550-4
- [56] Thiene G, Corrado D, Basso C. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Orphanet J Rare Dis*, 2007, 2(45): 1-16
- [57] Gerull B, Heuser A, Wichter T, et al. Mutations in the desmosomal protein plakophilin-2 are common in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Nat Genet*, 2004, 36(11): 1162-4
- [58] Bauce B, Basso C, Rampazzo A, et al. Clinical profile of four families with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy caused by dominant desmoplakin mutations. *Eur Heart J*, 2005, 26(16): 1666-75
- [59] Alcalai R, Metzger S, Rosenheck S, et al. A recessive mutation in desmoplakin causes arrhythmogenic right ventricular dysplasia, skin disorder, and woolly hair. *J Am Coll Cardiol*, 2003, 42(2): 319-27
- [60] Grossmann KS, Grund C, Huelsken J, et al. Requirement of plakophilin 2 for heart morphogenesis and cardiac junction formation. *J Cell Biol*, 2007, 167(1): 149-60
- [61] Ackerman MJ, Marcou CA, Tester DJ. Personalized medicine: Genetic diagnosis for inherited cardiomyopathies/channelopathies. *Rev Esp Cardiol*, 2013, 66(4): 298-307
- [62] Miller EM, Wang Y, Ware SM. Uptake of cardiac screening and genetic testing among hypertrophic and dilated cardiomyopathy families. *J Genet Couns*, 2013, 22(2): 258-67
- [63] Schönberger J, Seidman CE. Many roads lead to a broken

- heart: the genetics of dilated cardiomyopathy. *Am J Hum Genet*, 2001, 69(2): 249-60
- [64] Hershberger RE, Norton N, Morales A, et al. Coding sequence rare variants identified in *MYBPC3*, *MYH6*, *TPM1*, *TNNC1*, and *TNNI3* from 312 patients with familial or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Genet*, 2010, 3(2): 155-61
- [65] Mirza M, Robinson P, Kremneva E, et al. The effect of mutations in  $\alpha$ -tropomyosin (E40K and E54K) that cause familial dilated cardiomyopathy on the regulatory mechanism of cardiac muscle thin filaments. *J Biol Chem*, 2007, 282(18): 13487-97
- [66] Sen-Chowdhry S, Syrris P, McKenna WJ. Genetics of restrictive cardiomyopathy. *Heart Fail Clin*, 2010, 6(2): 179-86
- [67] Hershberger RE, Parks SB, Kushner JD, et al. Coding sequence mutations identified in *MYH7*, *TNNT2*, *SCN5A*, *CSRP3*, *LBD3*, and *TCAP* from 313 patients with familial or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Clin Transl Sci*, 2008, 1(1): 21-6
- [68] Daehmlow S, Erdmann J, Knueppel T, et al. Novel mutations in sarcomeric protein genes in dilated cardiomyopathy. *Biochem Biophys Res Commun*, 2002, 298(1): 116-20
- [69] Kimura A, Harada H, Park JE, et al. Mutations in the cardiac troponin I gene associated with hypertrophic cardiomyopathy. *Nat Genet*, 1997, 16(4): 379-82
- [70] Carballo S, Robinson P, Otway R, et al. Identification and functional characterization of cardiac troponin I as a novel disease gene in autosomal dominant dilated cardiomyopathy. *Circ Res*, 2009, 105(4): 375-82
- [71] Mogensen J, Klausen IC, Pedersen AK, et al.  $\alpha$ -cardiac actin is a novel disease gene in familial hypertrophic cardiomyopathy. *J Clin Invest*, 1999, 103(10): R39-43
- [72] Taylor MR, Slavov D, Ku L, et al. Prevalence of desmin mutations in dilated cardiomyopathy. *Circulation*, 2007, 115(10): 1244-51
- [73] Thierfelder L, Watkins H, MacRae C.  $\alpha$ -tropomyosin and cardiac troponin T mutations cause familial hypertrophic cardiomyopathy: a disease of the sarcomere. *Cell*, 1994, 77(5): 701-12
- [74] Ware SM. Genetic diagnosis in pediatric cardiomyopathy: clinical application and research perspectives. *Prog Pediatr Cardiol*, 2011, 31(2): 99-102
- [75] Maron BJ, Semsarian C. Prevention of sudden death for patients with cardiomyopathies another step forward. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 59(5): 501-2
- [76] Chiu C, Tebo M, Ingles J, et al. Genetic screening of calcium regulation genes in familial hypertrophic cardiomyopathy. *J Mol Cell Cardiol*, 2007, 43(3): 337-43
- [77] Ackerman MJ, Priori SG, Willems S, et al. HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic 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). *Europace*, 2011, 13(8): 1077-109
- [78] Richard P, Charron P, Carrier L, et al. Hypertrophic cardiomyopathy: distribution of disease genes, spectrum of mutations, and implications for a molecular diagnosis strategy. *Circulation*, 2003, 107(17): 2227-32