

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2211044

综述

## MYH7 基因突变致儿童肥厚型心肌病的研究进展

郑奎<sup>1,2</sup> 刘露<sup>3</sup> 综述 张英谦<sup>2</sup> 审校

(1. 河北医科大学研究生学院, 河北石家庄 050017; 2. 河北省儿童医院心内科/河北省小儿心血管重点实验室, 河北石家庄 050031; 3. 河北北方学院研究生学院, 河北张家口 075132)

**[摘要]** 肥厚型心肌病 (hypertrophic cardiomyopathy, HCM) 是儿童中最常见的单基因遗传性心肌病。肌节基因 [ $\beta$ -肌球蛋白重链 (cardiac beta-myosin heavy chain, MYH7)、MYBPC3 等基因] 突变是 HCM 最常见的遗传学病因, 其中以 MYH7 基因突变最常见, 占 30%~50%。MYH7 基因突变具有受环境因素影响、可合并多个基因变异, 以及年龄依赖的外显率等特点, 使患儿临床表型不一或重叠, 包括多种心肌病和骨骼肌疾病。目前关于 MYH7 基因突变导致儿童 HCM 的发病机制、病程及预后尚不明确。该文通过总结 MYH7 基因突变导致 HCM 可能的发病机制、临床表型及治疗, 以期有利于患儿的精准预后评估、个体化管理及治疗。

[中国当代儿科杂志, 2023, 25 (4): 425-430]

**[关键词]** 肥厚型心肌病; MYH7 基因; 基因突变; 儿童

### Recent research on childhood hypertrophic cardiomyopathy caused by MYH7 gene mutations

ZHENG Kui, LIU Lu, ZHANG Ying-Qian. Department of Cardiology, Hebei Children's Hospital/Hebei Provincial Key Laboratory of Pediatric Cardiovascular Disease, Shijiazhuang 050031, China (Zhang Y-Q, Email: zhangyingqian666@163.com)

**Abstract:** Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is the most common monogenic inherited myocardial disease in children, and mutations in sarcomere genes (such as MYH7 and MYBPC3) are the most common genetic etiology of HCM, among which mutations in the MYH7 gene are the most common and account for 30%-50%. MYH7 gene mutations have the characteristics of being affected by environmental factors, coexisting with multiple genetic variations, and age-dependent penetrance, which leads to different or overlapping clinical phenotypes in children, including various cardiomyopathies and skeletal myopathies. At present, the pathogenesis, course, and prognosis of HCM caused by MYH7 gene mutations in children remain unclear. This article summarizes the possible pathogenesis, clinical phenotype, and treatment of HCM caused by MYH7 gene mutations, in order to facilitate the accurate prognostic evaluation and individualized management and treatment of the children with this disorder.

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2023, 25(4): 425-430]

**Key words:** Hypertrophic cardiomyopathy; MYH7 gene; Gene mutation; Child

肥厚型心肌病 (hypertrophic cardiomyopathy, HCM) 是儿童中第二常见的心肌病类型, 其定义为以心室肥厚和舒张功能障碍为特征, 不伴有心室扩张同时不能用血流动力学、生理性肥厚和病理性肥厚等原因解释的心肌肥厚<sup>[1]</sup>。成人 HCM 的发病率高达 1/500<sup>[1]</sup>, 但当前我国儿童 HCM 发病率尚不清楚, 有研究报道儿童 HCM 年发病率为 0.3~

0.5/100 000<sup>[2]</sup>。HCM 是儿童或青少年心源性猝死 (sudden cardiac death, SCD) 的常见病因, 潜在病因和发病年龄与患儿预后显著相关<sup>[3]</sup>。多项研究表明致病基因突变导致的 HCM 患儿预后差, 且与成人相比具有更高的 SCD 风险<sup>[1, 3-4]</sup>。50%~80% HCM 患儿与基因突变相关, 其中以  $\beta$ -肌球蛋白重链 (cardiac beta-myosin heavy chain, MYH7) 基因

[收稿日期] 2022-11-08; [接受日期] 2023-02-09

[作者简介] 郑奎, 男, 硕士研究生。

[通信作者] 张英谦, 女, 主任医师。Email: zhangyingqian666@163.com。

突变最常见，占30%~50%<sup>[2, 4-6]</sup>。研究表明 *MYH7* 基因突变所致的HCM患儿多数早期发病，且与患儿早期死亡、需心脏移植和SCD等显著相关<sup>[3-5]</sup>。总结 *MYH7* 基因突变导致的儿童心肌病的遗传特点及临床表型，将有利于这部分患儿的精准预后评估、危险分层及治疗。

## 1 *MYH7*基因与β-肌球蛋白重链

目前至少已发现40余种基因突变与儿童HCM相关，包括 *MYH7*、*MYBPC3*、*MYL2*、*MYL3*、*TPM1*、*TNNT2*、*TNNI3* 和 *ACTC1* 等基因突变<sup>[2, 7-8]</sup>。其中以 *MYH7* 基因突变最常见，占30%~50%，其次为 *MYBPC3* 基因突变<sup>[4-5, 9-10]</sup>。*MYH7* 基因位于14q11.2-q13染色体上，由40个外显子组成，生成一个含有1935个氨基酸的MYH7蛋白，其主要在心室肌和1型骨骼肌纤维中表达，是人心室肌球蛋白的主要组成成分，对心肌细胞的能量供应和维持心肌细胞内外Ca<sup>2+</sup>浓度具有重要作用<sup>[11-12]</sup>。*MYH7* 蛋白由2条重链和4条轻链组成，具有3个功能区：球状头部、颈部（头杆结合）和尾部<sup>[11-12]</sup>。头部包含一个氨基末端的运动结构域（S1），S1与肌动蛋白和三磷酸腺苷（adenosine triphosphate, ATP）结合驱动肌肉收缩。尾部由亚片段2（S2）和轻丝肌球蛋白组成，球状头部与尾部之间由颈部区连接。

## 2 *MYH7*基因突变致HCM可能的发病机制

Hayashi等<sup>[10]</sup>研究发现与成年HCM患者相比，儿童患者 *MYH7* 基因突变的频率更高。但也有研究认为 *MYH7* 基因致病突变导致的HCM患者多见于青少年或中年。Sedaghat-Hamedani等<sup>[4]</sup>对7675例肌节基因突变的HCM患者进行分析，发现 *MYH7* 基因突变的HCM患者平均发病年龄为40岁。其报道的年龄偏大，也可能与儿童HCM的发病率较低相关。但 *MYH7* 基因突变在婴幼儿扩张型心肌病（dilated cardiomyopathy, DCM）人群中可能有更高的突变频率。van der Meulen等<sup>[13]</sup>对荷兰144例儿童心肌病遗传学病因分析发现，38例基因突变导致的DCM患儿中有8例（21.1%）为 *MYH7* 基因突变，其中婴儿（<1岁）占6例。目前关于 *MYH7* 基因突变导致HCM潜在的发病机制尚未明确，且存在争议。HCM患者常表现为心肌收缩力增强、舒张功能受损及ATP消耗过多<sup>[8, 11]</sup>。*MYH7* 基因突变

导致HCM可能的发病机制有：（1）*MYH7* 基因突变产生异常的肌球蛋白。HCM的严重程度可能与心肌细胞中异常肌球蛋白的比例有关<sup>[9]</sup>。*MYH7* 基因突变可能通过一种显性负性的“毒肽”机制导致疾病，致病性 *MYH7* 基因突变可产生异常的肌球蛋白，从而干扰肌节的收缩，最终导致心肌病及肌病<sup>[14-15]</sup>。纯合子患者的异常肌球蛋白比例较高，与杂合子亲属相比，纯合子患者的临床表型通常更为严重<sup>[9]</sup>。此外，*MYH7* 等位基因表达的增强可能加重疾病的严重程度，以及导致早期发病<sup>[12]</sup>。（2）心肌细胞Ca<sup>2+</sup>敏感性增加。研究表明 *MYH7* 基因突变可导致肌原纤维细胞对Ca<sup>2+</sup>敏感性增加，即使心脏处于舒张期也表现出显著的主动收缩力，加重心肌的能量消耗和心室舒张功能障碍，进一步导致心室肥厚<sup>[15]</sup>。（3）心肌细胞收缩力的改变。研究发现 *MYH7* 和 *MYBPC3* 基因突变可导致肌球蛋白头部的超松弛状态（super relaxed state, SRX；肌球蛋白的一种节能状态）和无序状态（disordered state, DRX）失衡，这种肌球蛋白分子动态构象的破坏可导致心肌细胞收缩力增强、ATP消耗过多和舒张功能受损，从而使心肌细胞更加僵硬<sup>[15-16]</sup>。（4）长链非编码RNA（long non-coding RNAs, lncRNAs）失调可能与HCM相关。近年来有研究发现lncRNA可通过与线粒体基因和肌节基因等的相互作用，参与心肌肥厚的病理生理过程<sup>[17]</sup>。同时在HCM小鼠模型 *MYH7* 基因位点中发现了一种lncRNA转录本Mhrt，通过调节Mhrt水平可避免小鼠心脏进一步肥厚和衰竭<sup>[17]</sup>。

## 3 *MYH7*基因突变相关的临床表型

多数 *MYH7* 基因突变在儿童时期可能并不出现相关临床表现，50%~60%的患儿在青春期或以后才出现相关症状<sup>[5-6, 8]</sup>。*MYH7* 基因突变的HCM患者发病年龄可能与预后相关。Herrera-Rodríguez等<sup>[3]</sup>发现 *MYH7* 基因突变的儿童HCM多数早期发病，且与早期死亡、需心脏移植和SCD等具有显著的相关性，特别是婴儿期发病的患儿有更高的SCD风险<sup>[10]</sup>。目前研究认为 *MYH7* 基因突变的患者以常染色体显性遗传最常见，其次为新生突变（散发性病例占30%~40%），少数为常染色体隐性遗传<sup>[3, 7, 18]</sup>。*MYH7* 基因突变可导致多种心肌病和骨骼肌疾病，由于不同突变位置及年龄依赖的外显率等特点，可使患儿临床表型不一或重叠。有

关心肌病的报道中以HCM最常见，其次为DCM，心律失常性心肌病（arrhythmogenic ventricular cardiomyopathy, AVC）、限制型心肌病（restrictive cardiomyopathy, RCM）、围生期心肌病、先天性心脏病、左心室致密化不全（left ventricular noncompaction, LVNC）和心内膜弹力纤维增生症等也有报道；骨骼肌疾病包括先天性肌病、Laing远端肌病、肌球蛋白贮积肌病、透明体肌病和多膜性疾病等<sup>[12, 14, 19-20]</sup>。

### 3.1 MYH7基因突变与HCM

MYH7基因突变的不同位置、突变类型及遗传模式与HCM患儿的严重程度及临床表型密切相关。球状头部及颈部的MYH7基因突变多见于HCM，约占62%<sup>[11, 21]</sup>。该位置的突变通常导致患儿严重的HCM表型，且具有较高的临床外显率<sup>[22]</sup>。特别是涉及头部S1区域的MYH7基因突变，通常与早期发病、心脏移植和恶性心律失常的高发生率相关<sup>[18]</sup>。95%以上的MYH7基因突变为错义杂合突变<sup>[9]</sup>。研究发现MYH7基因为错义杂合突变的HCM患儿多数近期预后较好，但MYH7基因为复合杂合或纯合杂合突变的患儿常与早发致命性心肌病相关<sup>[14]</sup>。同时合并多个基因突变的患儿通常临床表型更为严重且预后不良<sup>[18]</sup>。此外，MYH7基因为新生突变的患儿也常表现出严重早发型心肌病表型<sup>[10]</sup>。Hayashi等<sup>[10]</sup>研究发现MYH7基因突变儿童HCM患者多为男性，雄激素可能加重疾病的严重程度。女性携带者HCM发病往往较晚，且预后相对较好，男性可能是HCM患儿预后不良的危险因素<sup>[20]</sup>。雄激素是否加重HCM有待进一步验证。

### 3.2 MYH7基因突变常导致HCM合并心律失常

MYH7基因突变的HCM患儿常缺乏特异性临床表现，早期可无任何症状，也可表现为晕厥、胸痛等，或者以急性起病就诊，如多种心律失常、SCD及心力衰竭等。多项研究表明MYH7基因突变的HCM患者更容易合并心律失常，包括房室传导阻滞、室性心律失常、心房颤动和心室颤动等，其中以心房颤动更为常见<sup>[4, 19, 22]</sup>。同时研究还发现MYH7基因突变的HCM患者有发生SCD的高风险<sup>[22]</sup>。Cann等<sup>[23]</sup>对15例发生SCD的HCM成人患者尸体进行基因分析，发现致病MYH7基因突变高达27%。Sedaghat-Hamedani等<sup>[4]</sup>对7 675例肌节基因突变的HCM患者进行Meta分析也发现，MYH7基因突变的HCM患者发生室性心律失常或SCD等

风险的概率显著升高。与MYH7基因突变的HCM成人患者相比，儿童患者发生SCD的风险更高<sup>[15]</sup>。因此有研究建议即使是MYH7基因突变相关的轻度症状患儿也应该密切随访，预防SCD的发生<sup>[14]</sup>。同时有研究发现约31%的MYH7基因突变的HCM患者可合并心脏传导系统障碍，包括窦房结功能障碍、房室传导阻滞和束支阻滞等<sup>[4]</sup>。Zhang等<sup>[24]</sup>报道了1例表现为反复晕厥，MYH7基因突变导致的HCM患儿同时合并RCM、完全性左束支传导阻滞和间歇性三度房室传导阻滞，行左束支起搏治疗，随访1年未再晕厥；其父亲和弟弟均为HCM，其弟弟无任何症状，其父亲发生过室性心动过速并已行植入式除颤器治疗。据推测变异的肌球蛋白可增加肌纤维细胞Ca<sup>2+</sup>敏感性，与发生SCD和室性心律失常等相关<sup>[4]</sup>。因此有研究主张应该将遗传学病因的评估纳入早发性HCM发生SCD的风险预测模型<sup>[25]</sup>。同时也提示遗传学病因在儿童HCM患者的危险分层中具有重要意义。

### 3.3 MYH7基因突变与其他类型心肌病

1%~5.3%的MYH7基因突变可导致DCM<sup>[20]</sup>。远端尾部区域的MYH7基因突变多与骨骼肌疾病及DCM表型相关，同时其临床表型也可重叠，该区域突变的患者发病早且预后更差<sup>[14, 26]</sup>。尾部区域的氨基酸替换可能会直接破坏肌节的组装或结构，该区域突变的患儿早期可仅表现为骨骼肌疾病，后期多合并DCM且能够导致严重的DCM表型<sup>[21, 27]</sup>。也有研究认为引起DCM的MYH7基因突变最常位于S1结构域，DCM相关的MYH7基因突变可直接损害肌球蛋白交叉桥的形成，从而影响心肌细胞收缩功能<sup>[20]</sup>。Atemin等<sup>[26]</sup>报道了2例发生于尾部区域MYH7基因突变的DCM患者，均在儿童时期发病，先证者2岁时因DCM死亡，先证者父亲早期仅表现为骨骼肌疾病，病程后期发展为DCM并于40岁时死亡。由于MYH7基因突变引起的DCM表型外显率高，多在儿童时期即出现相关表型，常与LVNC重叠<sup>[20]</sup>。de Frutos等<sup>[20]</sup>对106例由MYH7基因突变导致的DCM患者分析发现，男性发病明显早于女性[(33.3±18.0)岁 vs (41.7±18.6)岁]，随访5年约11.6%的患者预后不良，多容易进展为晚期心力衰竭，但SCD的发生率相对较低。

致病MYH7基因突变的RCM、LVNC、AVC等也有报道。其中以HCM合并RCM较为多见<sup>[24]</sup>，其余多为个案报道。肌节基因突变同样为儿童LVNC

最常见的遗传学病因。有研究报道，成人 LVNC 患者 *MYH7* 基因突变约占 48%，但在儿童中，X 连锁遗传变异、线粒体基因突变、染色体异常等可能占比更高<sup>[13]</sup>。*MYH7* 基因突变的 LVNC 患者可能预后相对较好。研究发现 *MYH7* 基因突变的患者其发生 SCD 等风险显著低于 *MYBPC3* 和 *TTN* 基因变异的患者<sup>[13]</sup>。Ferradini 等<sup>[19]</sup> 报道了在 2 个家族中由 *MYH7* 基因在 S2 结构域突变导致的 AVC，其中 1 个家族中先证者在 31 岁时发病，基因检测发现存在 c.2630T>C(p.Met877Thr) 杂合突变，心电图表现为室性期前收缩和短阵室性心动过速，心脏超声表现为左心室射血分数轻度降低（47%）；其妹妹也存在该杂合突变，心脏超声正常，但先证者父亲在 61 岁时猝死；另一个家族中先证者 59 岁时发病，存在 c.2609G>A(p.Arg870His) 突变，心电图表现为室性心动过速，并对其行植入式心律转复除颤器（implantable cardioverter defibrillator, ICD）治疗，其 3 个女儿均存在该杂合突变。*MYH7* 基因突变导致的 AVC 表型发病可能较晚，但可导致室性心动过速，并发生猝死。

## 4 治疗

### 4.1 *MYH7* 基因突变与儿童 SCD 的治疗

*MYH7* 基因突变的 HCM 患儿具有高 SCD 风险<sup>[15]</sup>，目前关于 *MYH7* 基因突变与儿童 HCM 发生 SCD 相关的研究报道较少。SCD 是儿童 HCM 最常见的死亡原因，年病死率显著高于成人患者，ICD 仍然是预防 SCD 最有效和最可靠的治疗方法<sup>[1, 28-29]</sup>。预防性植入 ICD，已被证明可以有效地终止儿童和成人 HCM 患者的恶性室性心律失常<sup>[28]</sup>。多数研究认为遗传学病因分析对 HCM 患儿的 SCD 风险分层具有重要作用<sup>[1, 25]</sup>。由于基因突变导致的儿童 HCM 的临床表型高度可变，虽然当前已有研究证明 *MYH7* 基因突变的儿童 HCM 患者有更高的 SCD 风险<sup>[1, 25]</sup>。但基因型在儿童 HCM 危险分层中的作用尚不明确，当前对所有 *MYH7* 基因突变导致的 HCM 患儿是否预防性行 ICD 治疗也尚未达成共识。未来随着基因型-表型的进一步研究，根据基因型-表型评估儿童 HCM 发生 SCD 的风险可能更加精准。

### 4.2 分子药物及外科治疗

研究认为引起 HCM 的致病基因突变（包括 *MYH7* 基因）可增加肌节 ATP 消耗、改变肌球蛋白

头部的 SRX 和 DRX 失衡及损害肌节舒张功能，从而激活重塑途径导致 HCM<sup>[8]</sup>。因此有研究用 MYK-461，选择性降低心肌肌球蛋白 ATP 酶的活性来治疗 HCM<sup>[8, 15]</sup>。MYK-461 可通过抑制肌球蛋白运动域的磷酸盐释放速率来降低 ATP 酶活性，增加 SRX 状态下肌球蛋白的比例从而来降低心肌收缩力。并且在小鼠模型或 HCM 患者的研究中观察到 ATP 酶活性抑制剂可防止心室肥厚进一步发展，可显著减轻心肌纤维化和改善心室的舒张功能<sup>[8]</sup>。研究报道 HCM 患儿的左心室壁厚度与是否存在致病突变具有相关性，如 *MYH7* 基因突变导致的患儿更容易发生左心室流出道梗阻，同时也发现 *MYH7* 基因突变的患者心脏移植发生率高于 *MYBPC3* 基因突变者<sup>[15, 29]</sup>。Wang 等<sup>[1]</sup> 对 117 例伴有左心室流出道梗阻的 HCM 患儿进行了室间隔肌切除术，随访 3 年，总生存率为 96.5%，但随访中发现 50% 以上的患儿至少出现过右心室流出道梗阻、冠状动脉的心肌桥接和左心室解剖异常等并发症。HCM 患儿手术后远期预后的差异是否与致病基因突变相关也值得关注。

### 4.3 基因治疗

目前研究提出较新的治疗方法包括微小核糖核酸（microRNA, miRNAs）拮抗剂、基因治疗及人诱导多能干细胞来源的心肌细胞（human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes, hiPSC-CMs）治疗等。miRNAs 是一种短链非编码核苷酸，可通过直接降解 mRNA 或抑制靶向转录本翻译来调节基因的表达。有证据表明 miRNAs 在心肌肥厚和心力衰竭的发展中发挥作用，可调控 *MYH7* 蛋白的表达<sup>[16, 20]</sup>。动物实验研究表明，miR-208a 的失活可以阻止心室肌肥厚和纤维化<sup>[16]</sup>。通过调节儿童 HCM 患者心脏中显著失调的 miRNA 可能为治疗部分患儿提供潜在的靶点。RNA 沉默最近在临床应用方面取得了显著的进展，包括用于神经退行性疾病的反义寡核苷酸（antisense oligonucleotides, ASO）治疗<sup>[30]</sup>。等位基因特异性 RNA 沉默有望治疗 *MYH7* 基因突变所致的 HCM，Dainis 等<sup>[30]</sup> 通过对 *MYH7* 基因突变所致的 HCM 患者采用 hiPSC-CMs 模型，并分别用短发夹 RNA 和 ASO 方法使其等位基因沉默，观察到短发夹 RNA 和 ASO 沉默方法均可改善 hiPSC-CMs 的疾病表型。而且 ASO 沉默还能有效地靶向敲除与疾病相关的特定等位基因，改善 hiPSC-CMs 的形态和病理心肌细胞的表型<sup>[30]</sup>。

治疗性基因沉默虽然可通过靶向调控疾病潜在的遗传学病因来改善 HCM 表型。但 *MYH7* 等位基因的表达与各种临床表型之间有着极其复杂的关系<sup>[30]</sup>。因此需要进一步研究治疗性等位基因沉默与各种临床表型之间的关系,以便为将来等位基因沉默作为心肌病的治疗策略奠定基础。此外,未来基因治疗可能会迎来额外的挑战,因为基因治疗可能无法逆转致病突变导致的 HCM,那么将来或对无症状者应尽早进行致病基因筛查以达到早期基因纠正。hiPSC-CMs 是研究人类 HCM 病理和治疗重要方法。但当前认为 hiPSC-CMs 治疗 HCM 还存在一定局限性,其产生的心肌细胞相对不成熟,与早期胎儿心肌细胞相似且缺乏正常心肌细胞的功能<sup>[3]</sup>。未来培养出成熟的心肌细胞可能会成为治愈 HCM 患儿的重要策略。

## 5 小结

综上所述,由于儿童 HCM 具有复杂的遗传和表观遗传学背景,*MYH7* 基因突变的致病性与突变发生的位置及突变类型、发病年龄及环境因素影响等相关。临床表型包括疾病的严重程度和不良结局高度可变。目前单独讨论 *MYH7* 基因突变与儿童 HCM 的自然病程还存在一定困难。值得注意的是,与成人患者相比,*MYH7* 基因突变的儿童 HCM 预后可能更差,有更高的 SCD 风险,特别是婴儿时期发病的患儿。令人兴奋的是,目前基因治疗研究已取得了可观的成绩,基因治疗或基因编辑联合 hiPSC-CMs 技术培养出个体化成熟的心肌细胞可能为今后治疗 *MYH7* 基因突变导致的 HCM 患者带来福音。

利益冲突声明:所有作者均声明不存在利益冲突。

### [参 考 文 献]

- [1] Wang S, Zhu C. Hypertrophic cardiomyopathy in children[J]. Asian Cardiovasc Thorac Ann, 2022, 30(1): 92-97. PMID: 34569255. DOI: 10.1177/02184923211041285.
- [2] 张艳敏. 儿童肥厚型心肌病的遗传学研究进展[J]. 中国实用儿科杂志, 2019, 34(5): 362-367. DOI: 10.19538/j.ek2019050609.
- [3] Herrera-Rodríguez DL, Totomoch-Serra A, Rosas-Madriral S, et al. Genes frequently associated with sudden death in primary hypertrophic cardiomyopathy[J]. Arch Cardiol Mex, 2020, 90(1): 58-68. PMID: 31996869. DOI: 10.24875/ACM.19000294.
- [4] Sedaghat-Hamedani F, Kayvanpour E, Tugrul OF, et al. Clinical outcomes associated with sarcomere mutations in hypertrophic cardiomyopathy: a meta-analysis on 7675 individuals[J]. Clin Res Cardiol, 2018, 107(1): 30-41. PMID: 28840316. DOI: 10.1007/s00392-017-1155-5.
- [5] Rupp S, Felimban M, Schänzer A, et al. Genetic basis of hypertrophic cardiomyopathy in children[J]. Clin Res Cardiol, 2019, 108(3): 282-289. PMID: 30105547. DOI: 10.1007/s00392-018-1354-8.
- [6] 郑奎, 张英谦, 刘露, 等. 32 例儿童心肌病基因检测与临床特征分析[J]. 临床心血管病杂志, 2022, 38(7): 566-571. DOI: 10.13201/j.issn.1001-1439.2022.07.010.
- [7] Liu HT, Ji FF, Wei L, et al. Screening of *MYH7* gene mutation sites in hypertrophic cardiomyopathy and its significance[J]. Chin Med J (Engl), 2019, 132(23): 2835-2841. PMID: 31856055. PMCID: PMC6940073. DOI: 10.1097/CM9.0000000000000428.
- [8] Yotti R, Seidman CE, Seidman JG. Advances in the genetic basis and pathogenesis of sarcomere cardiomyopathies[J]. Annu Rev Genomics Hum Genet, 2019, 20: 129-153. PMID: 30978303. DOI: 10.1146/annurev-genom-083118-015306.
- [9] Kraft T, Montag J. Altered force generation and cell-to-cell contractile imbalance in hypertrophic cardiomyopathy[J]. Pflugers Arch, 2019, 471(5): 719-733. PMID: 30740621. PMCID: PMC6475633. DOI: 10.1007/s00424-019-02260-9.
- [10] Hayashi T, Tanimoto K, Hirayama-Yamada K, et al. Genetic background of Japanese patients with pediatric hypertrophic and restrictive cardiomyopathy[J]. J Hum Genet, 2018, 63(9): 989-996. PMID: 29907873. DOI: 10.1038/s10038-018-0479-y.
- [11] Colegrave M, Peckham M. Structural implications of  $\beta$ -cardiac myosin heavy chain mutations in human disease[J]. Anat Rec (Hoboken), 2014, 297(9): 1670-1680. PMID: 25125180. DOI: 10.1002/ar.22973.
- [12] 曹红, 赵跃, 冯悦, 等. 中国人群肥厚型心肌病 *MYH7* 基因突变的研究与展望[J]. 医学分子生物学杂志, 2016(1): 27-34. DOI: 10.3870/j.issn.1672-8009.2016.01.006.
- [13] van der Meulen MH, Herkert JC, den Boer SL, et al. Genetic evaluation of a nation-wide Dutch pediatric DCM cohort: the use of genetic testing in risk stratification[J]. Circ Genom Precis Med, 2022, 15(5): e002981. PMID: 36178741. PMCID: PMC9622377. DOI: 10.1161/CIRCGEN.120.002981.
- [14] 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. PMID: 30588760. DOI: 10.1002/ajmg.a.61017.
- [15] Wijnker 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. PMID: 32217077. DOI: 10.1016/j.bbdis.2020.165774.
- [16] Moore JR, Leinwand L, Warshaw DM. Understanding cardiomyopathy phenotypes based on the functional impact of mutations in the myosin motor[J]. Circ Res, 2012, 111(3): 375-

385. PMID: 22821910. PMCID: PMC3947556.  
DOI: [10.1161/CIRCRESAHA.110.223842](https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.110.223842).
- [17] Shahzadi SK, Naidoo N, Alsheikh-Ali A, et al. Reconnoitering the role of long-noncoding RNAs in hypertrophic cardiomyopathy: a descriptive review[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(17): 9378. PMID: 34502285. PMCID: PMC8430576. DOI: [10.3390/ijms22179378](https://doi.org/10.3390/ijms22179378).
- [18] Sabater-Molina M, Pérez-Sánchez I, Hernández Del Rincón JP, et al. Genetics of hypertrophic cardiomyopathy: a review of current state[J]. *Clin Genet*, 2018, 93(1): 3-14. PMID: 28369730. DOI: [10.1111/cge.13027](https://doi.org/10.1111/cge.13027).
- [19] Ferradini V, Parca L, Martino A, et al. Variants in *MHY7* gene cause arrhythmogenic cardiomyopathy[J]. *Genes (Basel)*, 2021, 12(6): 793. PMID: 34067482. PMCID: PMC8224781. DOI: [10.3390/genes12060793](https://doi.org/10.3390/genes12060793).
- [20] de Frutos F, Ochoa JP, Navarro-Peñalver M, et al. Natural history of *MYH7*-related dilated cardiomyopathy[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2022, 80(15): 1447-1461. PMID: 36007715. DOI: [10.1016/j.jacc.2022.07.023](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.07.023).
- [21] 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. PMID: 19864899. DOI: [10.1159/000252808](https://doi.org/10.1159/000252808).
- [22] Lee SP, Ashley EA, Homburger J, et al. Incident atrial fibrillation is associated with *MYH7* sarcomeric gene variation in hypertrophic cardiomyopathy[J]. *Circ Heart Fail*, 2018, 11(9): e005191. PMID: 30354366. DOI: [10.1161/CIRCHEARTFAILURE.118.005191](https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.118.005191).
- [23] Cann F, Corbett M, O'Sullivan D, et al. Phenotype-driven molecular autopsy for sudden cardiac death[J]. *Clin Genet*, 2017, 91(1): 22-29. PMID: 27000522. DOI: [10.1111/cge.12778](https://doi.org/10.1111/cge.12778).
- [24] Zhang L, Cheng X, Chen J, et al. Left bundle pacing for left bundle branch block and intermittent third-degree atrioventricular block in a *MYH7* mutation-related hypertrophic cardiomyopathy with restrictive phenotype in a child[J]. *Front Pediatr*, 2020, 8: 312. PMID: 32612965. PMCID: PMC7308432. DOI: [10.3389/fped.2020.00312](https://doi.org/10.3389/fped.2020.00312).
- [25] Mathew J, Zahavich L, Lafreniere-Roula M, et al. Utility of genetics for risk stratification in pediatric hypertrophic cardiomyopathy[J]. *Clin Genet*, 2018, 93(2): 310-319. PMID: 29053178. DOI: [10.1111/cge.13157](https://doi.org/10.1111/cge.13157).
- [26] Ateamin S, Todorov T, Maver A, et al. *MYH7*-related disorders in two Bulgarian families: novel variants in the same region associated with different clinical manifestation and disease penetrance[J]. *Neuromuscul Disord*, 2021, 31(7): 633-641. PMID: 34053846. DOI: [10.1016/j.nmd.2021.04.004](https://doi.org/10.1016/j.nmd.2021.04.004).
- [27] Bollen IAE, van der Velden J. The contribution of mutations in *MYH7* to the onset of cardiomyopathy[J]. *Neth Heart J*, 2017, 25(12): 653-654. PMID: 29052809. PMCID: PMC5691819. DOI: [10.1007/s12471-017-1045-5](https://doi.org/10.1007/s12471-017-1045-5).
- [28] Norrish G, Kaski JP. The risk of sudden death in children with hypertrophic cardiomyopathy[J]. *Heart Fail Clin*, 2022, 18(1): 9-18. PMID: 34776087. DOI: [10.1016/j.hfc.2021.07.012](https://doi.org/10.1016/j.hfc.2021.07.012).
- [29] 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. PMID: 34776071. DOI: [10.1016/j.hfc.2021.07.013](https://doi.org/10.1016/j.hfc.2021.07.013).
- [30] Dainis A, Zaleta-Rivera K, Ribeiro A, et al. Silencing of *MYH7* ameliorates disease phenotypes in human iPSC-cardiomyocytes[J]. *Physiol Genomics*, 2020, 52(7): 293-303. PMID: 32567507. PMCID: PMC7468691. DOI: [10.1152/physiolgenomics.00021.2020](https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00021.2020).

(本文编辑: 王颖)