

儿童扩张型心肌病基因突变及临床特征研究

陈 成, 苏丹艳, 覃素元, 黄钰钦, 叶冰冰, 黄滢云, 庞玉生
(广西医科大学第一附属医院儿科, 南宁 530021)

摘要 目的:分析儿童原发性扩张型心肌病(DCM)的基因突变及临床特征。**方法:**收集2015年6月至2021年7月在广西医科大学第一附属医院接受治疗的27例DCM患儿的基因检测结果及临床资料,根据基因检测结果进行分组,比较两组临床特征,并探讨基因突变及预后情况。**结果:**27例DCM患儿,男16例,女11例,年龄0.3~13.7岁,平均(8.5±4.4)岁;基因突变阳性13例,占48.1%(13/27)。两组在年心功能Ⅲ/Ⅳ级占比、左心室舒张末径、左心室射血分数、死亡率等方面比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。在27例患儿中发现22种基因突变,共有62个突变位点,TTN 21个,占比最高(33.8%),平均随访时间为(19.3±17.9)个月,死亡15例,死亡率为55.5%(15/27),基因突变阳性组死亡6例,包括TPM1基因2例,DMD、DSP、TNNI、TTN基因各1例。**结论:**基因致病性明确的患儿死亡率高,暂未发现基因突变阳性与儿童DCM首诊时的严重程度及患儿预后方面的显著相关性。

关键词 扩张型心肌病;基因突变;预后;儿童

中图分类号:R542.2 文献标志码:A 文章编号:1005-930X(2025)01-0108-06

DOI:10.16190/j.cnki.45-1211/r.2025.01.014

Gene mutation and clinical characteristics of dilated cardiomyopathy in children

CHEN Cheng, SU Danyan, QIN Suyuan, HUANG Yuqin, YE Bingbing, HUANG Yanyun, PANG Yusheng. (Department of Pediatrics, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, China)

Abstract Objective: To analyze the gene mutation and clinical characteristics of idiopathic dilated cardiomyopathy (DCM) in children. **Methods:** The results of genetic testing and clinical data of 27 children with DCM treated in the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University from June 2015 to July 2021 were collected. The patients were grouped according to results of genetic testing, the clinical characteristics of the two groups were compared, and the gene mutation and prognosis were explored. **Results:** There were 27 cases of children with DCM, including 16 cases of male and 11 cases of female, ranging from 0.3 to 13.7 years old, with an average age of (8.5±4.4) years. A total of 13 cases were positive for genetic mutation, accounting for 48.1% (13/27). There were no significant differences in the proportion of annual NYHA class Ⅲ/Ⅳ, left ventricular end-diastolic diameter, left ventricular ejection fraction, and mortality between the two groups ($P>0.05$). A total of 62 mutation sites were found in 22 kinds of gene mutations in 27 children, among which TTN was 21, accounting for the highest proportion (33.8%). The average follow-up time was (19.3±17.9) months, and 15 cases died, with a mortality rate of 55.5% (15/27). Six cases died in the mutation-positive group, including two cases of TPM1 gene. DMD, DSP, TNNI and TTN genes were found in one case each. **Conclusion:** The mortality rate is high in children with definite genetic pathogenicity. There is no statistically significant correlation between positive gene mutation and the severity of DCM in children at the first diagnosis as well as the prognosis of children with DCM.

Keywords dilated cardiomyopathy; gene mutation; prognosis; children

扩张型心肌病(dilated cardiomyopathy, DCM)是最常见的儿童心肌病,其特征是左心室扩张和进行性收缩功能障碍^[1]。尽管DCM的预后在过去几十年中有所改善,但DCM仍然是儿童心力衰竭的主要原因,也是心脏移植的主要原因。随着基因检测技术的进步,目前超过68个基因被认为与DCM相关,在所有DCM病例中,约20%~50%的病例可发现致病变异,这些基因突变通常涉及编码心肌细胞结构和功能的关键蛋白质的基因,如肌节蛋白基因、细胞骨架蛋白基因、离子通道基因等^[2]。基因突变可能与DCM的严重程度和进展速度有关,某些基因突变可能导致更严重的疾病表型和更差的预后^[3-4]。因此,通过研究基因突变所致扩张型心肌病的机制,确定基因型—表型的关系,将有助于患儿的诊断、治疗及预后^[5-6]。因此,本研究通过总结DCM患儿的临床特征及致病基因,分析儿童DCM基因突变情况,并对比突变基因致病性明确/可疑和突变基因致病性意义不明的DCM临床特征及预后,探讨致病基因与预后之间的关系。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取2015年6月至2021年7月在广西医科大学第一附属医院接受治疗的27例原发性DCM患儿作为研究对象,所有患儿均行基因检测。收集基因、临床信息及家族史等资料。DCM诊断标准参考2019年《美国心脏协会儿童心肌病的分类和诊断科学声明解读》^[1],排除炎症性、药物性、脓毒症、高血压性心脏病、先天性冠脉异常、心脏瓣膜病、心律失常、缺血性心脏病、结缔组织病、先天畸形、营养不良等引起的继发性DCM及心内膜弹力纤维增生症。所有患儿均接受常规抗心力衰竭药物治疗(地高辛、美托洛尔、血管紧张素转化酶抑制剂、利尿剂、多巴酚丁胺、多巴胺、米力农等),定期于本院儿童心内科门诊规律复诊。

根据基因检测结果将27例患儿分为基因突变阳性(13例)和基因突变阴性(14例)。研究方案已取得本院伦理委员会批准,审批号:2022(KY-E-007),基因检测均获得患儿家长知情同意。

1.2 基因检测 第三方公司(北京康旭医学检验所有限公司或北京迈基诺基因科技股份有限公司医

学检验所)进行基因检测及解读,选用心肌病基因包或全外显子组测序技术(不含线粒体基因),所有患儿家属行Sanger测序进行验证。解读的依据是2015年美国医学遗传学与基因组学学会指南^[7]。基因突变阳性定义为基因突变致病明确或可疑;基因突变阴性定义为未检出明确与临床表型相关的致病/疑似致病变异,或检出临床意义未明变异但与患儿临床表型无关或家族其他成员无心肌病表型(不符合家系遗传模式)。

1.3 统计学方法 使用SPSS 24.0对实验数据进行统计分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组比较采用 t 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床特征情况 27例DCM患儿中,男16例,女11例;年龄0.3~13.7岁,平均(8.5±4.4)岁;平均随访时间为(19.3±17.9)个月;10例合并心功能Ⅰ/Ⅱ级,其中3例(30%)死亡;17例合并心功能Ⅲ/Ⅳ级,其中12例死亡,并且9例在诊断后1年内死亡,死亡率为70.5%;基因变异致病性明确5例,基因变异可疑致病8例,基因变异致病性未明14例(致病未明组)。

致病明确+可疑致病组共13例,平均年龄(8.9±4.9)岁;致病未明组患儿平均年龄(8.0±4.2)岁。两组年龄、性别、心功能Ⅲ/Ⅳ级占比、入院时心率、收缩压、血清钠、血尿酸、红细胞分布宽度、R波递增不良占比、异常Q波占比、室上性心动过速占比、室性心动过速占比、左心室舒张末内径、左心室收缩末内径、左心室射血分数、药物治疗(ACEI/ARNI、 β 受体阻滞剂、呋塞米、螺内酯、地高辛)占比、随访时间、死亡率方面比较,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),见表1。

2.2 基因检测及预后情况 在27例患儿中,致病性明确有5例(18.5%),可疑致病有8例(29.6%),基因突变检测阳性率为48.1%;发现22种基因突变,共有62个突变位点,其中TTN 21个(33.8%),TPM1、SCN5A 4个(6.4%),SYNE1、PKP2、DMD、DSP、FLNC各3个(4.8%),EYA4、LDB3、MYH6、RBM20各2个(3.2%),LAMA4、FKTN、LMNA、MYBPC3、MYPN、DSC2、PRDM16、TCAP、TNNI、

RYR2 各1个(1.6%)。62个基因突变位点中,致病性明确5个(8.1%),可疑致病8个(12.9%),致病性未明确49个(79%);变异类型方面,错义突变53个,移码突变3个,无义突变4个,剪切变异2个,13例基因致病性明确及可疑患儿的情况见表2。

在27例患儿中,发现1种基因突变的患儿有9例(33.3%),2种基因突变的患儿有13例(48.2%),发现3种基因突变的患儿有4例(14.8%),发现4种基因突变的患儿有1例(3.7%)。对于有2种及以上位点突变的患儿,有部分位点来源于母亲,有部分位点来源于父亲,如有两例患儿是姐妹,有*TPMI*及*LDB3*的位点突变,致病性意义不明确,其中*TPMI*来源于父亲,*LDB3*来源于母亲,父母亲无DCM表

型,发病时即存在心功能Ⅲ/Ⅳ级,其中1例在诊断28个月后死亡,1例在诊断7个月后死亡。

5例基因致病性明确的病例中,其中2例存活,3例死亡,死亡率为60%。存活的病例中,1例是*PRDM16*突变,发病时合并心功能Ⅰ级,无心律失常表现;1例是*DMD*突变,发病时合并心功能Ⅱ级,无心律失常表现。死亡的病例中,1例是*TPMI*突变,发病时合并心功能Ⅲ级,有QT延长、室性早搏等心律失常表现;1例是*TNNI*突变,发病时合并心功能Ⅲ级,其哥哥有扩张型心肌病病史,无心律失常表现;1例是*TPMI*突变,发病时合并心功能Ⅲ级,有R波递增不良等心律失常表现。

表1 不同基因致病性分组的临床指标情况

指标	致病明确+可疑致病组(n=13)	致病未明组(n=14)	t/χ^2	P
诊断时年龄/岁, $\bar{x} \pm s$	8.9±4.9	8.0±4.2	0.527	0.603
男性,n(%)	10(76.9)	6(42.9)	3.240	0.072
心功能Ⅲ/Ⅳ级,n(%)	9(69.2)	8(57.1)	0.422	0.516
入院时心率/(次/min), $\bar{x} \pm s$	114.0±16.6	121.7±28.3	-0.852	0.402
入院时收缩压/kPa, $\bar{x} \pm s$	13.0±1.7	13.2±2.3	-0.238	0.814
钠/(mmol/L), $\bar{x} \pm s$	134.5±3.4	134.1±6.1	0.220	0.828
尿酸/(μmol/L), $\bar{x} \pm s$	519.7±176.7	495.2±160.1	0.378	0.709
红细胞分布宽度/%, $\bar{x} \pm s$	0.153±0.018	0.157±0.041	-0.325	0.748
R波递增不良,n(%)	4(30.8)	3(21.4)	0.306	0.580
异常Q波,n(%)	5(38.5)	2(14.3)	2.051	0.152
室上性心动过速,n(%)	1(7.7)	3(21.4)	1.008	0.315
室性心动过速,n(%)	3(23.1)	3(21.4)	0.011	0.918
左心室舒张末内径/mm, $\bar{x} \pm s$	55.4±10.9	52.2±10.2	0.781	0.442
左心室收缩末内径/mm, $\bar{x} \pm s$	48.8±10.3	44.1±9.9	1.207	0.239
左心室射血分数/%, $\bar{x} \pm s$	25.5±6.2	33.2±12.9	-1.954	0.062
ACEI/ARNI,n(%)	11(84.6)	13(92.9)	0.464	0.496
β受体阻滞剂,n(%)	5(38.5)	7(50.5)	0.363	0.547
呋塞米,n(%)	12(92.3)	14(100)	1.118	0.290
螺内酯,n(%)	12(92.3)	14(100)	1.118	0.290
地高辛,n(%)	12(92.3)	14(100)	1.118	0.290
随访时间/月, $\bar{x} \pm s$	16.6±15.9	18.4±20.2	-0.246	0.808
死亡人数,n(%)	6(46.2)	9(64.3)	0.898	0.343

表2 基因致病性明确及可疑患儿的情况

编号	性别	年龄/岁	突变基因	位点	蛋白质	杂合/纯合	突变类型	突变来源	致病性	有无报道	心衰分级/级	家族史	结局
1	男	9.6	<i>DMD</i>	c.2473T>G	p.Trp825Gly	半合子	错义	母亲	可疑致病	无	3	姐姐	死亡
2	女	0.9	<i>PRDM16</i>	c.2518delC	p.Gln841ArgfsTer30	杂合	移码	新发	致病	无	1	无	存活
3	男	11	<i>TPM1</i>	c.479G>A	p.R160H	杂合	错义	新发	致病	有	3	无	死亡
4	男	13.3	<i>DMD</i>	c.10126delC	-	半合子	错义	母亲	致病	有	2	无	存活
5	男	0.5	<i>PKP2</i>	c.2378C>A	p.A793D	杂合	错义	父亲	可疑致病	有	3	无	存活
6	男	11	<i>DSP</i>	c.6502_6505del	p.S2168Rfs*17	杂合	移码	母亲	可疑致病	无	3	无	死亡
7	男	1.2	<i>TNNI</i>	c.289C>T		纯合	无义	-	致病	无	3	哥哥	死亡
8	男	13.3	<i>FLNC</i>	c.3279delT	p.Gly1094Alafs*4	杂合	移码	母亲	可疑致病	无	3	无	存活
9	男	7.9	<i>LMNA</i>	c.868G>A	p.E290K	杂合	错义	新发	可疑致病	有	3	无	存活
10	女	12.1	<i>TTN</i>	c.36466_36469delGAAG	p.E12156Kfs*39	杂合	错义	父亲	可疑致病	无	2	无	存活
11	男	9.2	<i>TTN</i>	c.73373delC	p.P24458Lfs*3	杂合	错义	父亲	可疑致病	无	4	无	死亡
12	男	13.7	<i>TPM1</i>	c.479G>A	p.R160H	杂合	错义	新发	致病	有	3	无	死亡
13	女	12.9	<i>TTN</i>	c.68677C>T	p.R22893X	杂合	无义	父亲	可疑致病	无	2	无	存活

3 讨 论

本研究 27 例儿童 DCM 中,发现 22 种基因突变, 62 个基因突变位点,基因突变阳性检出率为 48.1%(13/27)。基因突变阳性组和阴性组患儿首诊时临床特征、心功能Ⅲ/Ⅳ级占比、恶性心律失常、左心室舒张末径、左心室射血分数、死亡率等比较差异均无统计学意义,考虑可能与本研究样本量少及随访时间短有关。本研究中,致病性明确有 5 例,死亡 3 例,死亡率为 60%,并且大多数患者携带多个致病基因。当多种基因共同突变时,DCM 起病更早,病情更严重^[8-9]。

TTN、*TPM1* 编码肌小节蛋白,本研究中 *TTN* 突变位点占比最多,高达 33.8%,与文献报道一致^[10]。目前研究发现 *TTN* 基因致病性突变主要富集在 A 带^[11],*TTN* 基因突变引起的 DCM 以频繁的房性和室性心律失常为特征,引起严重的左心室射血障碍有关,男性和左心室射血分数低是不良结局的独立预测因子^[12]。*TPM1* 基因编码 α 原肌球蛋白,其携带者在幼儿期发病时病情常较重^[13]。*LDB3* 编码 Z 盘蛋白,有些 *LDB3* 突变位点与严重射血分数下降、脑利钠肽升高有关^[14]。*DMD* 突变的杜氏肌营养不良患儿一般晚期合并 DCM,因此定期监测心脏彩超在杜氏肌营养不良患儿中极其重要;其机制除了与抗肌萎缩蛋白—糖蛋白复合体导致细胞内外骨架连接异常外,还有钙处理异常有关。因此,*DMD* 基因相

关的 DCM 患者既有心力衰竭,又有恶性心律失常的表现^[15]。*FKTN* 基因与抗肌萎缩相关糖蛋白的糖基化有关,其纯合子突变引起严重心室扩张,易导致心源性猝死^[16]。*FLNC* 基因突变可引起恶性心律失常及心力衰竭,除颤器可考虑用于此类突变的患儿^[17]。*PKP2*、*DSP*、*DSC2* 负责编码桥粒蛋白,桥粒基因突变通常引起心律失常,与致心律失常性右室心肌病相关,提示此类突变需要评估安装除颤器^[18]。*RYR2* 编码肌浆网上钙通道蛋白,该蛋白异常导致肌浆网内钙难以释放到细胞质中,导致肌小节收缩障碍,引起 DCM,同时该基因突变可导致传导障碍、快速性心律失常等心电图异常表型^[19]。

与核膜相关的基因有 *LMNA*、*SYNE1*、*PRDM16*。其中 *LMNA* 仅次于 *TTN*,排在 DCM 致病基因中的第 2 位,约 4%~6%。某些 *LMNA* 基因突变可能与预后好有关^[20],但是有些 *LMNA* 基因突变与传导阻滞、恶性心律失常相关,极易引起心源性猝死,因此,该类患儿需密切观察心电图表现^[21]。与细胞核相关的基因有 *RBM20*、*EYA4*。*RBM20* 基因突变主要导致心肌细胞钙处理紊乱,容易出现心律失常^[22]。*SCN5A* 编码钠通道蛋白,通常与长 QT 或短 QT 综合征有关,但在 DCM 中,携带 *SCN5A* 基因突变的患儿有恶性心律失常的风险^[23]。

综上所述,本组病例中具有相应基因突变的患儿,病情常较重。基因致病性明确的患儿死亡率高,由于样本量少,暂未发现基因突变阳性与儿童

DCM首诊时的严重程度及患儿预后方面存在显著相关性。儿童DCM由多种基因突变导致,具有遗传异质性,多种基因联合突变可能导致严重的表型,但目前受限于基因突变的临床解读及家系基因级联筛查困难,很多基因突变的致病性意义不明。由于本研究为小样本单中心的回顾性研究,有待开展多中心、大样本研究,并延长随访时间,增加家系基因级联筛查,来验证儿童DCM基因突变与远期预后之间的关系。

参考文献:

- [1] LIPSHULTZ S E, LAW Y M, ASANTE-KORANG A, et al. Cardiomyopathy in children: classification and diagnosis: a scientific statement from the American heart association [J]. *Circulation*, 2019, 140(1): e9-e68.
- [2] ELDEMIRE R, MESTRONI L, TAYLOR M R G. Genetics of dilated cardiomyopathy [J]. *Annual review of medicine*, 2024, 75: 417-426.
- [3] REZA N, DE FERIA A, CHOWNS J L, et al. Cardiovascular characteristics of patients with genetic variation in desmoplakin (DSP) [J]. *Cardiogenetics*, 2022, 12(1): 24-36.
- [4] CRASTO S, MY I, DI PASQUALE E. The broad spectrum of lmna cardiac diseases: from molecular mechanisms to clinical phenotype [J]. *Frontiers in physiology*, 2020, 11: 761.
- [5] LEE J, TERMGLINCHAN N, DIECKE S, et al. Activation of PDGF pathway links LMNA mutation to dilated cardiomyopathy [J]. *Nature*, 2019, 572(7769): 335-340.
- [6] UJIHARA Y, KANAGAWA M, MOHRI S, et al. Elimination of fukutin reveals cellular and molecular pathomechanisms in muscular dystrophy-associated heart failure [J]. *Nature communications*, 2019, 10(1): 5754.
- [7] RJCHARDS S, AZIZ N, BALE S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the american college of medical genetics and genomics and the association for molecular pathology[J]. *Genetics in medicine*, 2015, 17(5): 405-424.
- [8] PETROPOULOU E, SOLTANI M, FIROOZABADI A D, et al. Digenic inheritance of mutations in the cardiac troponin (TNNT2) and cardiac beta myosin heavy chain (MYH7) as the cause of severe dilated cardiomyopathy [J]. *European journal of medical genetics*, 2017, 60(9): 485-488.
- [9] GAERTNER A, BLOEBAUM J, BRODEHL A, et al. The combined human genotype of truncating *TTN* and *RBM20* mutations is associated with severe and early onset of dilated cardiomyopathy[J]. *Genes*, 2021, 12(6): 883.
- [10] ZAKLYAZMINSKAYA E, MIKHAILOV V, BUKAEVA A, et al. Low mutation rate in the *TTN* gene in paediatric patients with dilated cardiomyopathy-a pilot study [J]. *Scientific reports*, 2019, 9(1): 16409.
- [11] ROBERTS A M, WARE J S, HERMAN D S, et al. Integrated allelic, transcriptional, and phenomic dissection of the cardiac effects of titin truncations in health and disease [J]. *Science translational medicine*, 2015, 7(270): 270ra6.
- [12] AKHTAR M M, LORENZINI M, CICERCHIA M, et al. Clinical phenotypes and prognosis of dilated cardiomyopathy caused by truncating variants in the *TTN* gene [J]. *Circulation heart failure*, 2020, 13(10): e006832.
- [13] LAKDAWALA N K, DELLEFAVE L, REDWOOD C S, et al. Familial dilated cardiomyopathy caused by an alpha-tropomyosin mutation: the distinctive natural history of sarcomeric dilated cardiomyopathy [J]. *Journal of the american college of cardiology*, 2010, 55(4): 320-329.
- [14] WANG D F, LYU J L, FANG J, et al. Impact of LDB3 gene polymorphisms on clinical presentation and implantable cardioverter defibrillator (ICD) implantation in Chinese patients with idiopathic dilated cardiomyopathy [J]. *Journal of Zhejiang university science B*, 2019, 20(9): 766-775.
- [15] LAW M L, COHEN H, MARTIN A A, et al. Dysregulation of calcium handling in duchenne muscular dystrophy-associated dilated cardiomyopathy: mechanisms and experimental therapeutic strategies [J]. *Journal of clinical medicine*, 2020, 9(2):520.
- [16] VILLARREAL-MMOLINA M T, ROSAS-MADRIGAL S, LÓPEZ-MORA E, et al. Homozygous fukutin missense mutation in two mexican siblings with dilated cardiomyopathy [J]. *Revista de investigacion clinica; organo del Hospital de Enfermedades de la Nutricion*, 2020, 73(5).
- [17] ORTIZ-GENGA M F, CUENCA S, DAL FERRO M, et al. Truncating FLNC mutations are associated with high-risk dilated and arrhythmogenic cardiomyopathies [J]. *Journal of the American college of cardiology*, 2016, 68(22): 2440-2451.

- [18] ELLIOTT P, O' MAHONY C, SYRRIS P, et al. Prevalence of desmosomal protein gene mutations in patients with dilated cardiomyopathy [J]. *Circulation-cardiovascular genetics*, 2010, 3(4): 314-322.
- [19] BHUIYAN Z A, VAN DEN BERG M P, VAN TINTELEN J P, et al. Expanding spectrum of human RYR2-related disease: new electrocardiographic, structural, and genetic features [J]. *Circulation*, 2007, 116(14): 1569-1576.
- [20] AL-SAAIDI R A, RASMUSSEN T B, BIRKLER R I D, et al. The clinical outcome of LMNA missense mutations can be associated with the amount of mutated protein in the nuclear envelope [J]. *European journal of heart failure*, 2018, 20(10): 1404-1412.
- [21] FERRADINI V, COSMA J, ROMEO F, et al. Clinical features of LMNA-related cardiomyopathy in 18 patients and characterization of two novel variants [J]. *Journal of clinical medicine*, 2021, 10(21): 5075.
- [22] VAN DEN HOOGENHOF M M G, BEQQALI A, AMIN A S, et al. RBM20 mutations induce an arrhythmogenic dilated cardiomyopathy related to disturbed calcium handling [J]. *Circulation*, 2018, 138(13): 1330-1342.
- [23] PETERS S, THOMPSON B A, PERRIN M, et al. Arrhythmic phenotypes are a defining feature of dilated cardiomyopathy-associated SCN5A variants: A systematic review [J]. *Circulation-genomic and precision medicine*, 2022, 15(1): e003432.
- 本文引用格式:
陈 成,苏丹艳,覃素元,等.儿童扩张型心肌病基因突变及临床特征研究[J]. *广西医科大学学报*, 2025, 42(1): 108-113. DOI: 10.16190/j.cnki.45-1211/r.2025.01.014
CHEN C, SU D Y, QIN S Y, et al. Gene mutation and clinical characteristics of dilated cardiomyopathy in children [J]. *Journal of Guangxi medical university*, 2025, 42(1): 108-113. DOI: 10.16190/j.cnki.45-1211/r.2025.01.014