

- [38] RINSCHEN M M, IVANISEVIC J, GIERA M, et al. Identification of bioactive metabolites using activity metabolomics [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2019, 20(6): 353-367.
- [39] ARMITAGE E G, CIBOROWSKI M. Applications of metabolomics in cancer studies [J]. Adv Exp Med Biol, 2017, 965: 209-234.

- [40] GORDON S M, SRINIVASAN L, TAYLOR D M, et al. Derivation of a metabolic signature associated with bacterial meningitis in infants [J]. Pediatr Res, 2020, 88(2): 184-191.

(编辑:杨丹)

(收稿日期:2021-07-26 修回日期:2021-11-12)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2023.11.018

· 综述 ·

左心室心肌致密化不全致病分子遗传机制研究进展

邱庆竹, 谢利剑 (上海交通大学医学院附属儿童医院, 上海市儿童医院, 上海 200062)

[中图分类号] R725.4

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2023)11-0064-03

Progress of Pathogenic Molecular Genetic Mechanisms of Left Ventricular Myocardial Noncompaction

Qiu Qingzhu, Xie Lijian (Children's Hospital of Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Children's Hospital of Shanghai, Shanghai 200062, China)

左心室心肌致密化不全(left ventricular noncompaction, LVNC)在儿童心肌病中发病率为 0.1%~0.3%^[1], 仅次于扩张型心肌病(DCM)及肥厚型心肌病(HCM)^[2], 大多数 LVNC 患者出现临床症状时处于婴儿、青少年阶段, 但年龄并非其独立预测因素^[3]。有研究^[4]显示, LVNC 是一种罕见的原发性遗传性心肌病, 其特征是左心室心肌壁有致密的心外膜层和非致密及过度突出小梁的心内膜层, 由胎儿发育期间心肌壁的正常致密化过程停止所致^[1]。LVNC 可单独发生, 称为孤立的心室肌致密化不全, 或合并其他先天性心脏病, 如 Ebstein 畸形、房室间隔缺损等。临床表现差异性较大, 从无症状到恶性心律失常、陈旧性附壁血栓、心力衰竭等, 甚至发生心源性猝死^[5]。目前, 临床诊断 LVNC 主要依靠超声心动图、心脏核磁共振等影像学表现。国内外学者对 LVNC 发病机制尚无统一标准, 遗传学在 LVNC 发生中发挥着重要作用, 17%~50% 的 LVNC 患者有心肌病家族史^[6], 有研究发现存在致病基因突变患者的病死率较高^[7], 已有 100 余个突变基因与 LVNC 发病机制有关^[4]。本研究基于目前已报道病例, 就 LVNC 致病分子遗传机制及其研究进展作一综述。

1 LVNC 相关基因突变

1.1 与肌节基因相关突变

肌节基因相关突变是 LVNC 最常见分子致病机制, 占 LVNC 患者的 20%~30%^[8]。肌节基因在 LVNC 中作为遗

传触发器, 调节许多参与心脏发育基因的表达, 导致心肌细胞增殖和/或分化过程不平衡, 从而引起心肌病。

一项来自荷兰的多中心回顾性研究发现, 在 104 例 LVNC 遗传患者中, 82% 涉及肌节基因, 其中 *MYH7*、*MYBPC3* 和 *TTN* 突变较常见^[6]。但肌节基因突变率在不同种族具有较大异质性。Tian T 等^[9]研究表明, 肌节基因突变不是中国 LVNC 患者的常见病因, 患者临床表型及预后与该突变无明显相关性。Probst S 等^[10]研究发现, LVNC 基因型与表型具有相关性。在所有 LVNC 患者中, 肌节基因突变患者 HCM 和 DCM 两种亚型较常见, 同时存在左心室收缩功能障碍的风险较高, 但发生主要不良心脏事件(MACE)风险较低, 其中 *MYBPC3* 突变的患者较 *MYH7* 或 *ACTC1* 突变发生 MACE 的风险更高。*TTN* 突变在成人中的比例高于儿童, *ACTC1* 基因突变的患者同时伴有左心室扩张的概率较小。可能是由于不同肌节基因突变导致蛋白质稳定性、肌动蛋白结合和肌节构象的不同, 从而使疾病严重程度有所差异。

1.2 与离子通道相关基因突变

与离子通道及转运相关基因突变常见于心律失常, 同样, 诸多研究发现离子通道及转运相关基因突变也可引起 LVNC 表型。Hirono K 等^[11]在一项关于日本 LVNC 队列研究中发现与离子通道相关基因突变在 LVNC 基因突变中的比例约为 22.4%。Shan L 等^[12]发现 *SCN5A*

基金项目: 上海市科委项目, 编号 18411965800; 上海交通大学转化医学交叉研究项目, 编号 ZH2018ZDA26; 2019 转化医学协同创新中心合作研究项目, 编号 TM201922; 上海市科学技术委员会项目, 编号 19411963600。

作者简介: 邱庆竹 (1996.03-), 女, 硕士, 主要从事儿童心血管疾病预防研究, E-mail: 478503410@qq.com。

通信作者: 谢利剑 (1976.08-), 男, 博士, 主任医师, 主要从事儿童心血管疾病预防研究, E-mail: naijileix@aliyun.com。

突变在心律失常 LVNC 患者中的发生率明显高于无心律失常 LVNC 患者,同时 *SCN5A* 突变可增加 LVNC 患者心力衰竭的发生率,支持离子通道编码基因参与左心室内皮细胞病变的假说,Yokoyama R 等^[13]研究表明,*RYR2* 可能通过改变钙而导致儿茶酚胺敏感性多形性室性心动过速(CPVT)及 LVNC 表型。同样是离子通道编码基因,*HCN4* 不是引起心脏疾病的单基因因子,而是通过与其他基因相互作用导致 LVNC 表型。故目前与离子通道相关基因突变引起 LVNC 表型的机制尚不明确。目前有 3 种假说:(1)离子通道相关基因突变与肌节基因突变等类似,本身即可引起 LVNC;(2)离子通道相关基因突变与其他引起 LVNC 基因编码的蛋白质存在相互作用,即这些基因突变本身并不能导致 LVNC 表型,而是因为影响了其他 LVNC 致病基因所编码蛋白的上游或下游信号间接导致了 LVNC 表型;(3)LVNC 是心脏为了应对传导功能受损而发生的一种适应性重构^[14]。

1.3 与细胞骨架相关基因突变

DTNA 基因编码的 α -DB 是心肌肌膜信号分子的骨架单元结构,与肌营养不良蛋白相关蛋白复合物(DAPC)结合,在肌肉收缩和舒张过程中对质膜的稳定和维持发挥重要作用。*DTNA* 突变可能影响 DAPC 的稳定性,从而引起与细胞增殖相关的下游信号通路失调,导致 LVNC 表型^[15]。*PKP2* 定位于 12p13,是桥粒的组成成分之一,在细胞间的黏附中发挥着重要作用,通常认为人类 *PKP2* 基因突变与致心律失常型右室心肌病(ARVC)密切相关^[16]。Ramond F 等^[17]研究表明,*PKP2* 纯合子缺失与新生儿 LVNC 相关,可导致快速和致命的心力衰竭。*LDB3* 也被称为 *Cypher/ZASP*,编码一种特定的 Z 线 PDZ 结构域蛋白,是 LVNC 候选基因之一,在肌节与细胞骨架网络之间发挥着潜在重要作用,其突变可能会影响肌动蛋白细胞骨架网络的稳定性及与细胞膜的连接,从而影响正常细胞结构^[18]。Kayvanpour E 等^[2]研究表明,*LDB3* 在 LVNC 患者中平均突变频率约 3%,*LDB3* 突变的携带者常表现为 DCM 或 LVNC,而 HCM 和 ARVC 表型相对少见^[19]。

1.4 与 Notch 信号通路相关基因突变

Notch 信号通路(Notch1~Notch4)是一条高度保守的信号通路,与心脏发育密切相关。哺乳动物有两个 Notch 配体家族:Delta 家族(Dll1~4)和 Jagged 家族(Jag1~2)。*MIB1* 编码一种 E3 泛素连接酶,是 Notch 信号通路的调节器^[20]。小鼠胚胎中,在形成小梁的心室内膜细胞中可观察到 Notch1、Dll4 和 Jag1 均在此阶段表达。有趣的是,Dll4 和 Jag1 在心室的表达模式相反,Dll4 在心内膜,尤其是在形成小梁的基底部表达,而 Jag1 在室状心肌中表达,特别在形成小梁的心肌细胞中表达较强^[21]。Luxan G 等^[22]对来自西班牙的 100 例 LVNC 患者队列中 *MIB1* 的 20 个编码外显子进行测序,在两个家

族先证者中发现了 2 个突变(*V934F*、*R530X*)。对 *V934F* 家族和 *R530X* 家族中其他家族成员的基因分型都揭示了与 LVNC 表型的共分离。

1.5 与 X 染色体相关基因突变

TAZ 基因也被称为 G4.5,位于染色体 Xq28,编码酰基转移酶 tafazzin,该酶参与心磷脂重塑,对线粒体电子传递链功能具有十分重要的作用。Hirono K 等^[23]的一项回顾性研究发现,*TAZ* 突变在 DCM 表型 LVNC 患者中普遍存在,尤其是男性患儿,多在生后 4 个月内确诊,家族史阳性发生率较高。与非 *TAZ* 突变的 LVNC 患者比较,*TAZ* 突变患者左心室无压实层及左心室壁较厚。*TAZ* 突变可改变线粒体功能,导致能量生产和利用异常。Wang G 等^[24]采用多能干细胞来源的心肌细胞,发现 Barth 综合征中 *TAZ* 缺乏可损害肌节组装和收缩应力,故 *TAZ* 突变可能导致肌节功能障碍,因肌节需三磷酸腺苷(ATP),可能导致与其他 LVNC 患者形态特征的差异。杜氏肌营养不良(DMD)是一种由肌营养不良蛋白突变引起的致命 X 连锁骨骼肌和心肌病,患者普遍出现心功能障碍。Statile C J 等^[25]发现,在 DMD 人群中 LVNC 患病率显著升高,但患者可能没有出现典型的原发性 LVNC,而是随着 DMD 的进展,LVNC 可能继发于心肌细胞纤维脂肪替代和/或心功能障碍引起的代偿机制,导致 LVNC 样重塑。

1.6 与线粒体基因相关基因突变

目前诸多研究表明,线粒体 DNA(mtDNA)突变及其引起的线粒体功能障碍可能是 LVNC 病因学的重要组成部分。Tang S 等^[26]对 20 例 LVNC 患者的线粒体基因组进行测序,共发现 652 个线粒体单核苷酸多态性(mtDNA),有 222 个位于非编码区,326 个位于多肽编码区,93 个位于 rRNA,16 个位于 tRNA。其中 *T3398C*、*A3397G* 突变已被证实与 LVNC 发生相关,*T15942C* 可能与 LVNC 的病因有关,但其致病性仍需进一步研究。此外,多数呼吸链复合体亚基及线粒体基因的复制和表达所需要的酶是由核 DNA 编码,因此核 DNA 突变可通过影响线粒体功能导致 LVNC 表型,如 *MIPEP* 及 *TAZ* 基因。*MIPEP* 编码线粒体中间肽酶,定位于染色体 13q12.12, Eldomery M K 等^[27]对 4 例表现为 LVNC、发育迟缓、癫痫发作和严重低眼压的先证者进行基因全外显子测序均发现了 *MIPEP* 中编码 *MIP* 基因突变。

2 展望

本研究综述了与 LVNC 相关的基因突变,并探讨了 LVNC 致病分子遗传机制研究的进展。尽管在 LVNC 遗传学上有较多发现,但 LVNC 确切发病机制尚不完全明确。基因分析在临床上并非 LVNC 一线诊断方法,但对 LVNC 中基因突变频率及这些突变在 LVNC 发病机制中是否存在共同途径的研究是必要的,有助于临床更好地

了解 LVNC 发病过程及识别 LVNC 患者一级风险亲属, 从而对其定期随访降低不良心脏事件发生率。

参考文献:

- [1] NEGRI F, DELUCA A, FABRIS E, et al. Left ventricular noncompaction, morphological, and clinical features for an integrated diagnosis [J]. *Heart Fail Rev*, 2019, 24(3): 315-323.
- [2] KAYVANPOUR E, SEDAGHAT-HAMEDANI F, GI W T, et al. Clinical and genetic insights into non-compaction: a Meta-analysis and systematic review on 7, 598 individuals [J]. *Clin Res Cardiol*, 2019, 108(11): 1297-1308.
- [3] ZUCKERMAN W A, RICHMOND M E, SINGH R K, et al. Left-ventricular noncompaction in a pediatric population: predictors of survival [J]. *Pediatr Cardiol*, 2011, 32(4): 406-412.
- [4] FINSTERER J, STOLLBERGER C. Left ventricular noncompaction syndrome: genetic insights and therapeutic perspectives [J]. *Curr Cardiol Rep*, 2020, 22(9): 84.
- [5] FINSTERER J, STOLLBERGER C, TOWBIN J A. Left ventricular noncompaction cardiomyopathy: cardiac, neuromuscular, and genetic factors [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2017, 14(4): 224-237.
- [6] VANWANING J I, CALISKAN K, HOEDEMAEKERS Y M, et al. Genetics, clinical features, and long-term outcome of noncompaction cardiomyopathy [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71(7): 711-722.
- [7] WANG C, HATA Y, HIRONO K, et al. A wide and specific spectrum of genetic variants and genotype-phenotype correlations revealed by next-generation sequencing in patients with left ventricular noncompaction [J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6(9). doi: 10.1038/ejhg.2017.65.
- [8] LI S, ZHANG C, LIU N, et al. Clinical implications of sarcomere and nonsarcomere gene variants in patients with left ventricular noncompaction cardiomyopathy [J]. *Mol Genet Genomic Med*, 2019, 7(9): e874.
- [9] TIAN T, WANG J, WANG H, et al. A low prevalence of sarcomeric gene variants in a Chinese cohort with left ventricular non-compaction [J]. *Heart vessels*, 2015, 30(2): 258-264.
- [10] PROBST S, OECHSLIN E, SCHULER P, et al. Sarcomere gene mutations in isolated left ventricular noncompaction cardiomyopathy do not predict clinical phenotype [J]. *Circ Cardiovasc Genet*, 2011, 4(4): 367-374.
- [11] HIRONO K, HATA Y, MIYAO N, et al. Increased burden of ion channel gene variants is related to distinct phenotypes in pediatric patients with left ventricular noncompaction [J]. *Circ Genom Precis Med*, 2020, 13(4): e002940.
- [12] SHAN L, MAKITA N, XING Y, et al. *SCN5A* variants in Japanese patients with left ventricular noncompaction and arrhythmia [J]. *Mol Genet Metab*, 2008, 93(4): 468-474.
- [13] YOKOYAMA R, KINOSHITA K, HATA Y, et al. A mutant *HCN4* channel in a family with bradycardia, left bundle branch block, and left ventricular noncompaction [J]. *Heart vessels*, 2018, 33(7): 802-819.
- [14] MISZALSKI-JAMKA K, JEFFERIES J L, MAZUR W, et al. Novel genetic triggers and genotype-phenotype correlations in patients with left ventricular noncompaction [J]. *Circ Cardiovasc Genet*, 2017, 10(4): e001763.
- [15] CAO Q, SHEN Y, LIU X, et al. Phenotype and functional analyses in a transgenic mouse model of left ventricular noncompaction caused by a *DTNA* mutation [J]. *Int Heart J*, 2017, 58(6): 939-947.
- [16] CERRONE M, MONTNACH J, LIN X, et al. Plakophilin-2 is required for transcription of genes that control calcium cycling and cardiac rhythm [J]. *Nat Commun*, 2017, 8(1): 106.
- [17] RAMOND F, JANIN A, DI FILIPPO S, et al. Homozygous *PKP2* deletion associated with neonatal left ventricle noncompaction [J]. *Clin Genet*, 2017, 91(1): 126-130.
- [18] VATTA M, MOHAPATRA B, SHINAWA M D, et al. Mutations in *Cypher/ZASP* in patients with dilated cardiomyopathy and left ventricular non-compaction [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2003, 42(11): 2014-2027.
- [19] LOPEZ-AYALA J M, ORTIZ-GENGA M, GOMEZ-MILANES I, et al. A mutation in the Z-line *Cypher/ZASP* protein is associated with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy [J]. *Clinical genetics*, 2015, 88(2): 172-176.
- [20] D'AMATO G, LUXAN G, DELAPOMPA J L. Notch signalling in ventricular chamber development and cardiomyopathy [J]. *FEBS J*, 2016, 283(23): 4223-4237.
- [21] D'AMATO G, LUXAN G, DELMONTE-NIETO G, et al. Sequential Notch activation regulates ventricular chamber development [J]. *Nat Cell Biol*, 2016, 18(1): 7-20.
- [22] LUXAN G, CASANOVA J C, MARTINEZ-POVEDA B, et al. Mutations in the NOTCH pathway regulator *MIB1* cause left ventricular noncompaction cardiomyopathy [J]. *Nat Med*, 2013, 19(2): 193-201.
- [23] HIRONO K, HATA Y, NAKAZAWA M, et al. Clinical and echocardiographic impact of tafazzin variants on dilated cardiomyopathy phenotype in left ventricular non-compaction patients in early infancy [J]. *Circ J*, 2018, 82(10): 2609-2618.
- [24] WANG G, MCCAIN M L, YANG L, et al. Modeling the mitochondrial cardiomyopathy of Barth syndrome with induced pluripotent stem cell and heart-on-chip technologies [J]. *Nat Med*, 2014, 20(6): 616-623.
- [25] STATILE C J, TAYLOR M D, MAZUR W, et al. Left ventricular noncompaction in Duchenne muscular dystrophy [J]. *J Cardio Magn Reson*, 2013, 15(1): 67.
- [26] TANG S, BATRA A, ZHANG Y, et al. Left ventricular noncompaction is associated with mutations in the mitochondrial genome [J]. *Mitochondrion*, 2010, 10(4): 350-357.
- [27] ELDOMERY M K, AKDEMIR Z C, VOGTLE F N, et al. *MIPEP* recessive variants cause a syndrome of left ventricular non-compaction, hypotonia, and infantile death [J]. *Genome Med*, 2016, 8(1): 106.

(编辑:邓境)

(收稿日期:2021-08-12 修回日期:2021-10-09)