

MYH7基因变异相关儿童心肌病表型与 基因型特点的回顾性分析

刘露^{1,2} 郑奎³ 张英谦²

(1.河北北方学院研究生学院,河北张家口 075000; 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.重庆医科大学附属璧山医院,重庆 402760)

[摘要] **目的** 分析 MYH7 基因变异相关儿童心肌病 (cardiomyopathy, CM) 的临床表型及基因型特点。**方法** 回顾性分析河北省儿童医院心内科诊治的 5 例 MYH7 基因变异所致 CM 患儿的临床资料。**结果** 5 例 CM 患儿中,女 3 例,男 2 例,均存在 MYH7 基因变异,共检出 7 种变异位点,其中 5 种为未报道变异。肥厚型心肌病 3 例,扩张型心肌病和致密化不全型心肌病各 1 例。首诊年龄为 6~156 个月。首诊咳嗽、呼吸急促、吃奶欠佳、口唇发绀等心力衰竭表现 2 例,均伴生长发育落后;心悸、黑蒙、晕厥 1 例;发热、流涕伴肝功能异常 1 例;5 例均有活动耐力减低。5 例均接受改善心功能药物治疗,随访 7~24 个月,均存活。**结论** MYH7 基因变异所致 CM 患儿起病年龄不一,首诊时多缺乏特异性临床表现,可出现肥厚型心肌病、扩张型心肌病或致密化不全型心肌病表型。早期进行基因诊断和药物干预的患儿短期内预后良好。**[中国当代儿科杂志, 2023, 25 (11): 1156-1160]**

[关键词] 扩张型心肌病; 肥厚型心肌病; MYH7 基因; 变异; 儿童

Phenotype and genotype characteristics of children with cardiomyopathy associated with MYH7 gene mutation: a retrospective analysis

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

Abstract: Objective To investigate the clinical phenotype and genotype characteristics of children with cardiomyopathy (CM) associated with MYH7 gene mutation. **Methods** A retrospective analysis was conducted on the medical data of five children with CM caused by MYH7 gene mutation who were diagnosed and treated in the Department of Cardiology, Hebei Children's Hospital. **Results** Among the five children with CM, there were three girls and two boys, all of whom carried MYH7 gene mutation. Seven mutation sites were identified, among which five were not reported before. Among the five children, there were three children with hypertrophic cardiomyopathy, one child with dilated cardiomyopathy, and one child with noncompaction cardiomyopathy. The age ranged from 6 to 156 months at the initial diagnosis. At the initial diagnosis, two children had the manifestations of heart failure such as cough, shortness of breath, poor feeding, and cyanosis of lips, as well as delayed development; one child had palpitation, blackness, and syncope; one child had fever, runny nose, and abnormal liver function; all five children had a reduction in activity endurance. All five children received pharmacotherapy for improving cardiac function and survived after follow-up for 7-24 months. **Conclusions** The age of onset varies in children with CM caused by MYH7 gene mutation, and most children lack specific clinical manifestations at the initial diagnosis and may have the phenotype of hypertrophic cardiomyopathy, dilated cardiomyopathy or noncompaction cardiomyopathy. The children receiving early genetic diagnosis and pharmacological intervention result in a favorable short-term prognosis.

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2023, 25(11): 1156-1160]

Key words: Dilated cardiomyopathy; Hypertrophic cardiomyopathy; MYH7 gene; Mutation; Child

[收稿日期] 2023-06-23; **[接受日期]** 2023-09-14

[基金项目] 河北省医学科学研究项目 (20231120); 河北省儿童健康与疾病临床医学研究中心创新能力提升项目 (20577712D)。

[作者简介] 刘露,女,硕士研究生。

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

心肌病 (cardiomyopathy, CM) 是以心肌结构和功能异常为特征, 无法用负荷异常、冠状动脉疾病或先天性缺陷来解释的心肌疾病^[1]。CM 在儿童中罕见, 常导致心源性猝死 (sudden cardiac death, SCD) 或心力衰竭 (heart failure, HF), 病死率高^[2]。扩张型心肌病 (dilated cardiomyopathy, DCM) 占儿童 CM 的 50%~60%, 肥厚型心肌病 (hypertrophic cardiomyopathy, HCM) 占 30%~40%, 致密化不全型心肌病 (left ventricular non-compaction cardiomyopathy, LVNC) 约占 5%^[3]。儿童 CM 的发病机制及病因复杂, 不同病因预后差异大, 其中遗传病因占有重要地位。目前发现 40 余种基因与儿童 CM 相关, 常见的致病基因包括 *MYH7*、*TTN*、*LMNA* 等基因^[4]。其中 *MYH7* 基因是儿童 HCM 最常见的致病基因^[5]。CM 临床异质性强, 同一基因变异可导致不同临床表型, 且与患儿预后显著相关^[6]。当前国内对儿童 CM 的遗传研究报道较少。本研究通过分析 5 例 *MYH7* 基因变异所致的 CM 患儿的临床资料, 总结其基因型-临床表型及随访情况, 为精准评估 *MYH7* 基因变异相关 CM 患儿预后提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性收集 2021 年 4 月—2022 年 11 月于河北省儿童医院心内科确诊的 5 例 *MYH7* 基因变异所致 CM 患儿的临床资料。CM 诊断标准参考《AHA 儿

童心肌病的分类和诊断科学声明解读》^[7]。

本研究通过河北省儿童医院医学伦理委员会批准 (202222-67), 患儿监护人签署知情同意书。

1.2 资料采集

通过查阅电子病历系统收集患儿资料, 包括首诊年龄、发育情况、起病特征、超声心动图、心电图 (electrocardiogram, ECG)、心肌酶、自身抗体谱、血尿遗传代谢筛查等结果。通过门诊或电话获得随访资料, 包括超声心动图及临床结局等。随访时间截至 2023 年 5 月 1 日。

采用全基因组测序、全外显子组测序、Panel 技术对患儿进行基因检测, 测序结果经 Sanger 测序验证变异来源。最后根据美国医学遗传学和基因组学学会 (American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG) 相关指南^[8] 和 ClinGen 专家共识 (<https://www.clinicalgenome.org/>) 对变异的致病性进行评估。

2 结果

2.1 一般资料及临床表现

5 例 CM 患儿中, 女 3 例, 男 2 例, 中位发病年龄为 36 (范围: 6~156) 个月。首诊时临床表现为咳嗽、呼吸急促、吃奶欠佳、口唇发绀 (HF 表现) 2 例, 均生长发育落后, 其中 1 例伴双下肢水肿和肌张力减低; 心悸、黑蒙、晕厥 1 例; 发热、流涕伴肝功能异常 1 例。5 例均存在活动耐力减低、乏力。4 例有心功能不全 (改良 ROSS 评分), 2 例有 CM 家族史。见表 1。

表 1 5 例 CM 患儿的临床资料

病例	性别	发病年龄 (月)	生长发育落后	主要诊断	首诊临床表现	心功能分级*	心肌病家族史
1	女	6	是	LVNC	咳嗽, 呼吸急促, 口唇发绀, 吃奶欠佳, 尿量减少, 活动耐力差, 发育落后	II	哥哥 (死亡)
2	女	156	否	HCM	心悸, 头晕, 黑蒙, 意识丧失, 活动后乏力, 呼吸急促	II	无
3	女	6	是	DCM	反复咳嗽, 呼吸急促, 哭闹时口唇发绀, 双下肢水肿, 吃奶欠佳, 发育落后, 肌张力减低, 乏力	IV	母亲
4	男	36	否	HCM	发热, 流涕, 饮食欠佳, 肝功能异常, 活动耐力差	正常	无
5	男	54	否	HCM	近 1 年活动耐力减低	II	无

注: [HCM] 肥厚型心肌病; [DCM] 扩张型心肌病; [LVNC] 致密化不全型心肌病。*心功能分级按加拿大心脏病协会制定的改良 ROSS 评分^[9]。

2.2 首诊超声心动图、ECG 和实验室检查结果

5 例 CM 患儿首诊超声心动图及 ECG 均有异常。LVNC (病例 1) 和 DCM (病例 3) 患儿超声心动图

提示心室扩大, 心肌组织疏松、增厚, 肌小梁粗大, 左室收缩功能减低且伴瓣膜反流, 左室射血分数 (left ventricular ejection fraction, LVEF) 和左

室短轴缩短率低于正常值（LVEF 正常值： $>55\%$ ；左室短轴缩短率正常值： $>25\%$ ）。3 例（病例 2、4、5）HCM 患儿室间隔厚度均高于正常值且左室舒张功能减低，其中 2 例（病例 4、5）存在心尖部增厚伴二、三尖瓣轻度反流，1 例（病例 5）有少量心包积液。5 例 ECG 均有 ST-T 段改变，4 例（病例 1、2、4、5）左室高电压，3 例（病例 1、3、4）窦性心动过速及 1 例（病例 2）窦性心动过缓伴不齐，2 例（病例 3、4）P 波高尖，1 例（病例 3）PR 间期延长。

5 例 CM 患儿心肌酶谱均异常升高，以 α -羟丁酸脱氢酶为主（5/5），其次为乳酸脱氢酶（4/5）、

谷草转氨酶（2/5）、肌酸激酶同工酶（1/5）。5 例脑钠肽均高于正常值，LVNC 和 DCM 患儿升高更显著。病例 1 肌钙蛋白 I 升高。病例 3 自身抗体谱中抗 ds-DNA 弱阳性。5 例患儿尿有机酸检测未见异常；2 例（病例 3、5）血氨基酸和酰基肉碱检测异常，病例 3 多种肉碱升高，病例 5 瓜氨酸升高。

2.3 基因检测结果

5 例 CM 患儿均为 *MYH7* 基因（NM_000257）杂合变异，其中 2 例为复合杂合变异，共包括 7 种不同的变异位点（5 种为新发现变异），5 种错义变异，1 种整码缺失变异，1 种剪接变异，具体变异位点及致病性分析见表 2。

表 2 5 例 CM 患儿的基因检测结果

病例	性别	核苷酸(氨基酸)改变	外显子	遗传方式	变异来源	合子状态	致病性分析	检测方法	表型	变异类型
1	女	c.602T>C(p.I201T)	7	AD	母源	杂合	LP	WES	LVNC/DCM	错义
2	女	c.2243C>T(p.S748F)	20	AD	新发	复合	LP	心血管系统疾病 Panel	HCM	错义
		c.2192C>G(p.P731R)	20	AD	新发	杂合	LP			错义
3	女	c.3956 T>C(p.L1319P)	29	AD	母源	杂合	LP	WGS	DCM	错义
4	男	c.1357C>T(p.R453C)	14	AD	母源	杂合	P	WES	HCM	错义
5	男	c.2563_2565delGAG(p.E855del)	22	AD	新发	复合	LP	心血管系统疾病 Panel	HCM	整码缺失
		c.530+9A>T(p.?)	6	AD	父源	杂合	LB			剪接

注：[VUS] 意义未明；[LP] 可能致病；[P] 致病；[LB] 可能良性；[AD] 常染色体显性遗传；[WES] 全外显子组测序；[Panel] 基因包；[WGS] 全基因组测序；[HCM] 肥厚型心肌病；[DCM] 扩张型心肌病；[LVNC] 致密化不全型心肌病。? 示氨基酸改变未知。

2.4 治疗及随访

5 例 CM 患儿末次随访中位年龄为 60（范围：12~170）个月，经改善心功能药物治疗后，5 例患儿临床表现均好转。LVNC（病例 1）及 DCM（病例 3）患儿左室收缩功能恢复，LVEF（64%、70%）和左室短轴缩短率（34%、38%）良好。3 例 HCM 患儿心室舒张功能稍减低，2 例（病例 4、5）室间隔厚度改善，但二、三尖瓣反流和少量心包积液仍存在。中位随访时间为 16（范围：7~24）个月，5 例患儿的心肌肥大及纤维化未明显逆转，但均存活。

3 讨论

MYH7 基因变异是 CM 常见的遗传学病因之一。30%~50% 的儿童 HCM 与 *MYH7* 基因变异有关，1%~5.3% 的 *MYH7* 基因变异可导致 DCM，成人 LVNC 患者的 *MYH7* 基因变异约占 48%^[5]。*MYH7* 基因变异位置、变异类型及遗传模式与临床表型

和起病时间密切相关^[10]。*MYH7* 基因头部（S1）和颈部变异率最高，多与 HCM 表型相关。因为 S1 存在多个关键功能区域，可能影响心肌能量供应。 α 螺旋尾部变异多见于 DCM 表型，与儿童早期发病有关^[11-12]。*MYH7* 基因致病变异多为常染色显性遗传的错义变异，主要通过改变编码氨基酸的组成影响蛋白质的结构和功能^[13]。儿童 CM 具有显著的遗传和临床表型异质性，致病变异与患儿预后不良密切相关^[14]。

MYH7 基因变异所致儿童 HCM 在疾病早期缺乏特异性表现，50%~60% 患儿青春期出现肌节蛋白遗传缺陷相关临床表现^[15]，多以运动时呼吸困难、胸痛、心悸、晕厥或 SCD 为主^[16]。本研究中 3 例 HCM 患儿发病年龄（均 ≥ 3 岁）晚于 DCM 及 LVNC 患儿（均 < 1 岁），2 例以活动耐力差表现为主，1 例年长儿（13 岁）表现为活动后心悸、意识丧失。有研究报道，尽管 *MYH7* 基因变异所致 HCM 发病相对较晚，但具有潜在 HF 和 SCD 风险；儿童时期发病的 HCM 常与复杂临床表型和主要心

血管不良事件 (major adverse cardiovascular event, MACE) 相关^[17]。Tajsharghi等^[18]报道1例10月龄确诊 *MYH7* 基因变异的 HCM 患儿, 于11岁时猝死。因此, HCM一旦明确诊断, 不论临床表现是否典型, 都应密切随诊, 警惕SCD和MACE发生。多数HCM患者有ECG异常, 2%~5%的HCM患者可伴预激综合征或房室结折返性室上性心动过速^[11]。本研究中3例HCM患儿ECG以ST-T段改变和左室高电压为主, 其中1例(病例2)有窦性心动过缓伴不齐表现, 1例(病例4)存在窦性心动过速伴P波高尖。60% HCM患者有家族史, Marschall等^[19]报道1例 *MYH7* 基因c.2192C>T变异的HCM患者于18岁时猝死, 其母亲是DCM患者。本研究中3例HCM患儿虽无家族史, 但病例2与上述报道的变异位点相同而变异碱基不同 (c.2192C>G), 需警惕患儿出现SCD, 应定期随访。*MYH7* 基因存在“基因剂量效应”, 复合杂合变异可能导致更严重的临床表型^[12]。本研究中2例(病例2、5) HCM患儿存在复合杂合变异, 临床表型较病例4严重, 与上述报道^[12]一致。病例5患儿的2个变异中c.530+9A>T变异评级为可能良性, 此变异是父源, 而父亲目前无表型, 提示患儿HCM表型可能仅由c.2563_2565delGAG变异控制。

1%~5%的DCM是由 *MYH7* 基因变异所致^[15]。儿童DCM发病年龄早, 多见于婴幼儿, 临床表现更严重, 常以HF为主要表现, 20%病例有家族史^[10, 13, 20]。本研究病例3首诊年龄为6个月, 以反复咳嗽、呼吸急促、哭闹时口唇发绀、双下肢水肿等严重HF表现为主, 另有吃奶欠佳、乏力、发育落后及肌张力减低等临床特点, 母亲有先天性心脏病史。该患儿存在 *MYH7* 基因L1319P变异, 位于 α 螺旋尾部。Armel等^[21]研究表明, 位于 *MYH7* 基因 α 螺旋尾部变异导致的DCM表型严重, 可能是变异影响肌丝组装导致热力学稳定性下降而改变粗丝的正确装配。Meredith等^[22]报道 *MYH7* 基因R1500P位点变异破坏肌球蛋白尾部形成卷曲螺旋的能力导致Laing早发型远端肌病。本研究中病例3的L1319P变异也位于 *MYH7* 基因 α 螺旋尾部, 故在该患儿的长期随访过程中, 还应关注是否出现Laing远端肌病表型。

有研究显示, *MYH7* 基因变异是发生LVNC的独立危险因素^[23]。孤立性LVNC罕见, 常合并其他表型, 以DCM表型最常见。本研究病例1主要诊断为LVNC, 但同时合并DCM表型。*MYH7* 基因

变异所致LVNC患儿发病早, 多在<1岁时确诊, 常表现为临床三联征: HF、室性心律失常和血栓栓塞^[24]。病例1首诊年龄6月龄, 以咳嗽为主要表现, 伴有吃奶欠佳、呼吸急促、口唇发绀、尿量减少等心功能不全表现, 心功能II级。该患儿存在的c.602T>C(p.I201T)变异已在多个LVNC患者中检出。研究发现I201T变异位于S1运动区, 变异的产生可能会影响心肌的能量代谢^[25]。Franaszczuk等^[26]报道1例19岁DCM合并LVNC的男性患者存在 *MYH7* 基因c.602T>C变异, 心肌非致密层与致密层之比为3.2:1, 接受抗HF治疗后, 24岁时左心室功能仍低 (LVEF 37%)。de Frutos等^[27]报道36% DCM患者符合LVNC影像学标准, 男性确诊年龄早于女性, 随访5年MACE发生率为11.6%。本研究病例1是女性患儿, 末次随访年龄为30个月, 有家族史, 患儿哥哥6月龄时因CM死亡。病例1服用改善心功能的药物后反应良好 (LVEF 64%), 但心肌重构未逆转。提示性别可能对预后有一定影响^[28], 需定期随访, 预防远期预后不良事件发生。

综上, 儿童CM基因型和表型间关联并不明确。*MYH7* 基因变异可导致不同的临床表型, 了解患儿的遗传背景具有深远的临床意义。本研究通过分析5例 *MYH7* 基因变异相关CM患儿基因型与表型的特点, 有助于临床早期治疗、遗传咨询及疾病预后评估。未来对于 *MYH7* 基因相关儿童CM机制的深入研究, 将有望揭示 *MYH7* 基因型及表型关系, 并为CM寻找更有效干预及精准治疗方法。

利益冲突声明: 所有作者声明无利益冲突。

[参 考 文 献]

- [1] Tril VE, Burlutskaya AV, Polischuk LV. Metabolic cardiomyopathy in pediatrics[J]. Rev Cardiovasc Med, 2019, 20(2): 73-80. PMID: 31344999. DOI: 10.31083/j.rcm.2019.02.5151.
- [2] Lee TM, Hsu DT, Kantor P, et al. Pediatric cardiomyopathies[J]. Circ Res, 2017, 121(7): 855-873. PMID: 28912187. PMCID: PMC5657298. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.309386.
- [3] De Angelis G, Bobbo M, Paldino A, et al. Cardiomyopathies in children: classification, diagnosis and treatment[J]. Curr Opin Organ Transplant, 2020, 25(3): 218-230. PMID: 32374574. DOI: 10.1097/MOT.0000000000000755.
- [4] 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.

- [5] 郑奎, 刘露, 张英谦. *MYH7* 基因突变致儿童肥厚型心肌病的研究进展[J]. 中国当代儿科杂志, 2023, 25(4): 425-430. PMID: 37073850. PMCID: PMC10120347. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2211044.
- [6] Ware SM, Bhatnagar S, Dexheimer PJ, et al. The genetic architecture of pediatric cardiomyopathy[J]. Am J Hum Genet, 2022, 109(2): 282-298. PMID: 35026164. PMCID: PMC8874151. DOI: 10.1016/j.ajhg.2021.12.006.
- [7] 傅立军, 张浩. AHA 儿童心肌病的分类和诊断科学声明解读[J]. 中国循环杂志, 2019, 34(增1): 49-53. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2019.增刊.011.
- [8] Richards 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]. Genet Med, 2015, 17(5): 405-424. PMID: 25741868. PMCID: PMC4544753. DOI: 10.1038/gim.2015.30.
- [9] Kantor PF, Loughheed J, Dancea A, et al. Presentation, diagnosis, and medical management of heart failure in children: Canadian Cardiovascular Society guidelines[J]. Can J Cardiol. 2013; 29(12):1535-1552. PMID: 24267800. DOI:10.1016/j.cjca.2013.08.008.
- [10] 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.
- [11] Marian AJ, Braunwald E. Hypertrophic cardiomyopathy: genetics, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and therapy[J]. Circ Res, 2017, 121(7): 749-770. PMID: 28912181. PMCID: PMC5654557. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.117.311059.
- [12] 周源. *MYH7* 基因突变相关儿童心肌病的临床表型分析及发病机制的初步探讨[D]. 上海: 上海交通大学, 2020.
- [13] 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.
- [14] Fadl S, Wählander H, Fall K, et al. The highest mortality rates in childhood dilated cardiomyopathy occur during the first year after diagnosis[J]. Acta Paediatr, 2018, 107(4): 672-677. PMID: 29224255. PMCID: PMC5887975. DOI: 10.1111/apa.14183.
- [15] 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.
- [16] Masarone D, Kaski JP, Pacileo G, et al. Epidemiology and clinical aspects of genetic cardiomyopathies[J]. Heart Fail Clin, 2018, 14(2): 119-128. PMID: 29525641. DOI: 10.1016/j.hfc.2017.12.007.
- [17] Gao Y, Peng L, Zhao C. *MYH7* in cardiomyopathy and skeletal muscle myopathy[J]. Mol Cell Biochem, 2023. Epub ahead of print. PMID: 37079208. DOI: 10.1007/s11010-023-04735-x.
- [18] Tajsharghi H, Fyhr IM. Structural effects of the slow/b-cardiac myosin heavy chain R453C mutation in cardiac and skeletal muscle[J]. Scand Cardiovasc J, 2008, 42(2): 153-156. PMID: 18365899. DOI: 10.1080/14017430701762701.
- [19] Marschall C, Moscu-Gregor A, Klein HG. Variant panorama in 1,385 index patients and sensitivity of expanded next-generation sequencing panels in arrhythmogenic disorders[J]. Cardiovasc Diagn Ther, 2019, 9(Suppl 2): S292-S298. PMID: 31737537. PMCID: PMC6837920. DOI: 10.21037/cdt.2019.06.06.
- [20] Abdallah AM, Carlus SJ, Al-Mazroea AH, et al. Digenic inheritance of *LAMA4* and *MYH7* mutations in patient with infantile dilated cardiomyopathy[J]. Medicina (Kaunas), 2019, 55(1): 17. PMID: 30650640. PMCID: PMC6359299. DOI: 10.3390/medicina55010017.
- [21] Armel TZ, Leinwand LA. Mutations at the same amino acid in myosin that cause either skeletal or cardiac myopathy have distinct molecular phenotypes[J]. J Mol Cell Cardiol, 2010, 48(5): 1007-1013. PMID: 19854198. PMCID: PMC2854248. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2009.10.011.
- [22] Meredith C, Herrmann R, Parry C, et al. Mutations in the slow skeletal muscle fiber myosin heavy chain gene (*MYH7*) cause laing early-onset distal myopathy (MPD1)[J]. Am J Hum Genet, 2004, 75(4): 703-708. PMID: 15322983. PMCID: PMC1182058. DOI: 10.1086/424760.
- [23] 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. PMID: 32600061. DOI: 10.1161/CIRCGEN.119.002940.
- [24] Vershinina T, Fomicheva Y, Muravyev A, et al. Genetic spectrum of left ventricular non-compaction in paediatric patients[J]. Cardiology, 2020, 145(11): 746-756. PMID: 33049752. DOI: 10.1159/000510439.
- [25] Mazzarotto F, Hawley MH, Beltrami M, et al. Systematic large-scale assessment of the genetic architecture of left ventricular noncompaction reveals diverse etiologies[J]. Genet Med, 2021, 23(5): 856-864. PMID: 33500567. PMCID: PMC8105165. DOI: 10.1038/s41436-020-01049-x.
- [26] Franaszczyk M, Truszkowska G, Chmielewski P, et al. Analysis of *de novo* mutations in sporadic cardiomyopathies emphasizes their clinical relevance and points to novel candidate genes[J]. J Clin Med, 2020, 9(2): 370. PMID: 32013205. PMCID: PMC7073782. DOI: 10.3390/jcm9020370.
- [27] 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.
- [28] 郑奎, 武菲, 娄美娜, 等. 儿童原发性扩张型心肌病的临床特征及遗传学分析[J]. 中国当代儿科杂志, 2023, 25(7): 726-731. PMID: 37529955. PMCID: PMC10414173. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2303077.

(本文编辑: 王颖)

(版权所有©2023 中国当代儿科杂志)