

# 心肌肌球蛋白结合蛋白-C 磷酸化与 心血管疾病关系的研究进展

邱明仙<sup>1</sup> 王正龙<sup>2</sup> 许官学<sup>1,2</sup>

(1. 遵义医科大学, 贵州 遵义 563003; 2. 遵义医科大学附属第一医院心血管内科, 贵州 遵义 563000)

**【摘要】** 心肌肌球蛋白结合蛋白-C 是心肌纤维的组成部分, 它的磷酸化对保护心肌细胞及调节心肌收缩舒张功能起着重要作用。心肌肌球蛋白结合蛋白-C 具有多个磷酸化位点, 特异性表达于哺乳动物心肌中。近年来研究发现其与心肌梗死、心力衰竭、心肌病等心血管疾病的发生、发展密切相关。现就心肌肌球蛋白结合蛋白-C 与心血管疾病关系的研究进展做一综述。

**【关键词】** 心肌肌球蛋白结合蛋白-C; 心血管疾病; 磷酸化

**【DOI】** 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2019.07.013

## The Relationship Between Cardiac Myosin Binding Protein-C Phosphorylation and Cardiovascular Disease

QIU Mingxian<sup>1</sup>, WANG Zhenglong<sup>2</sup>, XU Guanxue<sup>1,2</sup>

(1. Zunyi Medical University, Zunyi 563003, Guizhou, China; 2. Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi 563000, Guizhou, China)

**【Abstract】** Cardiac myosin binding protein-C is a component of myocardial fibers, and its phosphorylation plays an important role in protecting cardiomyocytes and regulating myocardial systolic and diastolic function. Cardiac myosin binding protein-C has multiple phosphorylation sites and is specifically expressed in mammalian myocardium. In recent years, studies have found that it is closely related to the occurrence and development of cardiovascular diseases such as myocardial infarction, heart failure and cardiomyopathy. This article reviews the research progress of the relationship between cardiac myosin binding protein-C and cardiovascular diseases.

**【Key words】** Cardiac myosin binding protein-C; Cardiovascular disease; Phosphorylation

心肌肌球蛋白结合蛋白-C (cardiac myosin-binding protein-C, cMyBP-C) 不仅参与心肌纤维组成, 而且通过与肌球蛋白、肌动蛋白结合, 维持肌节的结构完整性, 从而调节心肌收缩和舒张。研究表明, cMyBP-C 与多种心血管疾病的发生、发展相关, 如急性心肌梗死 (AMI)、心力衰竭、心脏瓣膜病、心肌病等。因此, 研究 cMyBP-C 在心血管疾病的发病机制、诊断及预后中的作用具有重要意义。

### 1 cMyBP-C 的生物学特性

#### 1.1 cMyBP-C 的基因和结构

cMyBP-C (基因名称 MYBPC3) 是一种由 1 274 个氨基酸残基组成的, 相对分子质量为  $1.4 \times 10^5$  的结构蛋白, 定位于心肌肌节 A 带内 2/3 的位置<sup>[1]</sup>。cMyBP-

C 属于免疫球蛋白超家族, 其含有 11 个功能区 (C0 ~ C10), 包含 2 个肌球蛋白结合位点, 一个位于 N 末端, 一个位于 C 末端; N 末端 (C0 ~ C2) 的肌球蛋白结合位点通过与肌球蛋白的 S2 相连, 参与调节肌肉收缩, 而 C 末端 (C5 ~ C10) 介导 cMyBP-C 与肌球蛋白和肌动蛋白的相互作用, 确保 cMyBP-C 的结构完整性和稳定性<sup>[2]</sup>。

Offer 等于 1973 年发现肌球蛋白结合蛋白-C 家族, 该家族由三种亚型组成, 分别为 C1 慢骨骼肌型 (由 12q23.3 上的 MYBPC1 基因编码)、C2 快骨骼肌型 (由 19q33.3 上的 MYBPC2 基因编码) 及 C3 心肌型 (由 11p11.2 上的 MYBPC3 基因编码); C1 型及 C2 型存在于骨骼肌中, C3 型又称 cMyBP-C, 特异性表达于

哺乳动物心肌中<sup>[3-4]</sup>。尽管这 3 个亚型有相似之处,但从结构上看,心脏与骨骼肌亚型不同之处在于其 N 末端含有额外的结构域(CO)。

## 1.2 cMyBP-C 的磷酸化

cMyBP-C 是心肌纤维的结构蛋白,以高度磷酸化的形式存在于心肌细胞中,并通过磷酸化参与心肌功能的调节,目前为止,已发现 17 个 cMyBP-C 磷酸化位点,其中 4 个高度磷酸化的心脏特异性丝氨酸残基(Ser275-Ser284-Ser304-Ser311)主要位于 C1 和 C2 区域之间,使得 cMyBP-C 对环境变化反应灵敏<sup>[5]</sup>。研究已表明,cMyBP-C 去磷酸化可促进 cMyBP-C 与肌球蛋白的相互作用,从而限制肌球蛋白的空间流动性,降低肌球蛋白与肌动蛋白结合,抑制心肌功能<sup>[6]</sup>;而由蛋白激酶 C 介导的 cMyBP-C 磷酸化能使心肌在缺血再灌注损伤时免于蛋白水解,保护心肌细胞免受损伤和死亡<sup>[7]</sup>。随着研究的不断深入,Sadayappan 等<sup>[8]</sup>在体外研究发现,cMyBP-C 磷酸化可影响心肌代谢、心肌功能及肌节完整性,当 cMyBP-C 磷酸化时,与肌球蛋白相互作用减弱,促进肌球蛋白头部与肌动蛋白相互作用,从而激活横桥循环,影响心肌收缩,表明 cMyBP-C 磷酸化直接影响心脏的收缩。研究发现 cMyBP-C 磷酸化通过调节横桥循环维持心肌正常舒张功能,若 cMyBP-C 表达缺失或磷酸化降低都会导致心肌舒张功能不全,同时其翻译后修饰也影响舒张功能,提示 cMyBP-C 突变可引起舒张功能障碍<sup>[9-10]</sup>。另外,Nagayama 等<sup>[11]</sup>提出通过 cMyBP-C 磷酸化增强心脏舒张功能,在他们的研究中,表达非磷酸化 cMyBP-C 的转基因小鼠心脏的舒张对肾上腺素能刺激没有反应,这意味着 cMyBP-C 磷酸化是心脏舒张储备的重要决定因素。

## 2 cMyBP-C 与心血管疾病

### 2.1 cMyBP-C 与 AMI

目前,AMI 的诊断主要依靠心电图及生物标志物,但由于心电图敏感性较差,肌钙蛋白缺乏特异性,且在血液中半衰期长,不利于 AMI 的早期诊断,也不利于诊断再梗死;而心肌梗死的早期诊断对改善预后至关重要,因此迫切需要在更短时间内明确心肌梗死及其严重程度<sup>[7,12]</sup>。

研究发现,在 AMI 早期,cMyBP-C 及其水解产物便大量释放入血,由于其心肌特异性、灵敏度高、分子量及易于检测等特征,被认为可作为一种新的心肌损伤生物标志物<sup>[13]</sup>。Kaier 等<sup>[3]</sup>在一项纳入 340 例 AMI 患者的研究中发现,在早期胸痛患者(胸痛 < 3 h),cMyBP-C 敏感度高于高敏心肌肌钙蛋白 T(hs-cTnT)(100% vs 98.8%),特异性也更高(46.4% vs 33.3%),与

高敏心肌肌钙蛋白 I(hs-cTnI)的敏感性相似,但 cMyBP-C 的特异性更高(47.1% vs 23.2%);此外,AMI 后,cMyBP-C 在血清中升高和下降的速度比 hs-cTnT/hs-cTnI 更快,且浓度更高。Kuster 等<sup>[14]</sup>研究显示,在结扎左前降支的猪心模型中,血清 cMyBP-C 在左前降支结扎 30 min 后即可检测到,3 d 后从基线明显升高,6 d 后达顶峰。另有研究表明,cMyBP-C 与肌钙蛋白相比,在心肌梗死患者中上升和达峰值更早,且比肌钙蛋白清除更快,这有利于再梗死的诊断,但是 cMyBP-C 在血液中快速清除的机制目前尚不明确<sup>[15]</sup>。这些结果表明,cMyBP-C 在早期诊断 AMI 中比 hs-cTnT/hs-cTnI 更具优势,且与 cTnI 相比,cMyBP-C 在预测再梗死方面明显更好。Govindan 等<sup>[16]</sup>通过建立小鼠心肌梗死模型,以野生型小鼠心脏为实验组,以纯合 cMyBP-C 无效小鼠(*t/t*)和 cMyBP-C 敲除小鼠(*-/-*)心脏为对照组,经蛋白印迹分析证实,与对照组相比,缺氧心肌细胞 cMyBP-C 及磷酸化程度显著降低,其降解产生的截短蛋白片段相应增加,由此证明磷酸化在 cMyBP-C 降解过程中所起的作用;此外,他们还发现,cMyBP-C 是钙蛋白酶的底物,而钙蛋白酶在心肌梗死时切割 cMyBP-C 使其降解,从而产生与心肌收缩功能障碍相关的截短蛋白片段,这些片段可能通过与肌球蛋白相互作用抑制其功能而引起心肌损伤。AMI 时,cMyBP-C 较肌钙蛋白释放更早、浓度升高更快,也许这有利于早期诊断心肌梗死,因此,认为 cMyBP-C 是一种很有前途的心肌损伤标志物,但目前 cMyBP-C 基因突变与心肌梗死相关性研究较少,这或许会提供一个新的研究方向。

### 2.2 cMyBP-C 与心力衰竭

近年研究发现 cMyBP-C 可能在心力衰竭的发生、发展中起重要作用。Gilda 等<sup>[17]</sup>研究认为由压力超负荷引起小鼠心脏肥大的心肌功能改善可能是通过 cMyBP-C 磷酸化介导的,在心力衰竭的小鼠中 cMyBP-C 磷酸化水平降低,表明磷酸化降低与心力衰竭有关,而以 cMyBP-C 磷酸化为基础的心肌保护,可能是改善心力衰竭时心肌收缩能力的治疗途径。

已有研究显示,环磷酸腺苷依赖蛋白激酶介导 cMyBP-C 磷酸化的主要作用是降低  $\text{Ca}^{2+}$  敏感性,从而有助于心肌舒张,而心力衰竭诱导肾上腺素能脱敏是  $\text{Ca}^{2+}$  敏感性增加的基础,同时 MYBPC3 移码突变可诱导 cMyBP-C 单倍体功能不全,引起肾上腺素能信号通路在心脏泵功能降低时的过度激活,从而增加  $\text{Ca}^{2+}$  敏感性,导致收缩期射血分数减少<sup>[18]</sup>。但有研究表明,cMyBP-C 磷酸化可能不会直接调节肌丝  $\text{Ca}^{2+}$  敏感性,

因为 cMyBP-C 磷酸化在不改变细肌丝  $\text{Ca}^{2+}$  敏感性的情况下增加肌动蛋白 ATP 酶活性,当心脏循环负荷或神经体液张力增加时,其可提供相当大的收缩储备以增强心肌功能;心力衰竭中肾上腺素能信号传导抑制引起这些机制的失效,很可能导致心肌收缩能力降低,而这正是心力衰竭的主要特征<sup>[6]</sup>,这些结果表明,选择性 cMyBP-C 磷酸化可能为治疗心力衰竭提供一种新的策略。

### 2.3 cMyBP-C 与心脏瓣膜病

主动脉瓣狭窄是一种进行性心脏疾病,其终末期的特征是左心室流出道阻塞,导致心排量不足、运动能力下降、心力衰竭和心源性死亡,发病率随着人口老龄化而增加,但其发病机制仍不明确<sup>[19]</sup>。由于主动脉瓣狭窄的进展不可预测,并且在症状明显之前就可能发生不可逆的心肌纤维化,因此,早期、准确的生物标志物在主动脉瓣狭窄预后中具有重要的临床应用价值。

cMyBP-C 在心脏瓣膜病中的作用被知之甚少。一项纳入 161 例主动脉瓣狭窄患者的观察性研究<sup>[20]</sup>,通过测定血清 cMyBP-C 浓度,研究 cMyBP-C 与主动脉瓣狭窄患者预后的关系,该研究观察随访超过 11 年,结果显示,血清 cMyBP-C 浓度与主动脉瓣狭窄患者的死亡风险增加有关,通过组织学分析还发现,cMyBP-C 浓度与心肌细胞死亡相关,由于主动脉瓣狭窄引起心肌肥厚的失代偿由两个过程驱动:进展性心肌细胞死亡和心肌纤维化;而心肌细胞死亡是主动脉狭窄失代偿期心肌肥厚向心肌纤维化转变的特征,提示肌节蛋白的释放是主动脉瓣狭窄引起心肌肥厚的直接后果,这是第一次在主动脉狭窄患者中测定 cMyBP-C 的研究。

### 2.4 cMyBP-C 与心肌病

#### 2.4.1 肥厚型心肌病

肥厚型心肌病 (hypertrophic cardiomyopathy, HCM) 是最常见的遗传性心脏病,具有明显的异质性,其特征是不明原因左室肥厚、心肌细胞肥大和间质纤维化,是 35 岁以下人群和年轻运动员心脏性猝死最主要的原因<sup>[21]</sup>。研究证明 MYBPC3 基因突变与心肌肥厚风险相关,是 HCM 的常见原因之一,现已发现 18 个基因,至少 1 400 个突变位点与 HCM 发病有关,其中大部分突变来源于  $\beta$ -肌球蛋白重链基因 (MYH7)、cMyBP-C 基因 (MYBPC3)<sup>[22]</sup>。大多数 MYBPC3 突变 (>60%) 是截短突变,包括无义突变、插入或缺失、剪接或分支点突变,导致 C-末端产生截短蛋白,缺乏主要的肌球蛋白或蛋白结合位点,最终导致 HCM<sup>[4]</sup>。

研究表明,编码肌节蛋白的基因突变引起肌节功

能受损是 HCM 的分子遗传学机制,肌节功能受损后使心脏收缩亢进、舒张功能障碍,诱发代偿性左室肥厚、心肌细胞排列紊乱以及间质纤维化<sup>[23]</sup>。van Dijk 等<sup>[18]</sup>研究发现,cMyBP-C 在肾上腺素能刺激下被环磷酸腺苷依赖蛋白激酶磷酸化,除环磷酸腺苷依赖蛋白激酶外,其还可被  $\text{Ca}^{2+}$ /钙调蛋白-依赖性蛋白激酶 (CaMK) 和蛋白激酶 C 磷酸化,而小鼠心脏中 MYBPC3 基因的移码突变引起 cMyBP-C 基因位点改变,导致 cMyBP-C 表达减少和磷酸化改变,影响肌球蛋白头部与肌动蛋白的结合,促使心肌细胞肥大,从而引起心肌肥厚和收缩功能障碍。通过敲除 cMyBP-C 的小鼠模型,Chen 等<sup>[24]</sup>发现,其与未敲除 cMyBP-C 的小鼠相比,心脏形态学起初无显著差异,但 20 周后,敲除 cMyBP-C 的小鼠出现心肌细胞肥大,其肥大程度与 cMyBP-C 敲除程度一致,提示 cMyBP-C 缺失在心肌肥厚中发挥重要作用。

#### 2.4.2 扩张型心肌病

扩张型心肌病 (dilated cardiomyopathy, DCM) 的特征是一个或两个心室的扩大,伴有左心室收缩功能障碍,是一种常染色体显性遗传疾病,但在遗传上更加异质,已经发现至少 50 个基因与 DCM 相关,大多数为显性突变,且发生在肌节的粗肌丝中,35% ~ 40% 的遗传性 DCM 可能来自肌节蛋白基因 (包括 MYBPC3) 突变<sup>[25-26]</sup>。Morimoto 等<sup>[27]</sup>研究发现,与 HCM 致病机制相反,DCM 相关收缩蛋白基因突变降低肌丝对  $\text{Ca}^{2+}$  的敏感性,导致心脏收缩功能障碍,而从大鼠心肌细胞中提取部分 cMyBP-C 至 DCM 小鼠心肌中可提高  $\text{Ca}^{2+}$  敏感性,证明了 cMyBP-C 基因的缺失导致家族性 DCM。有研究表明,使用纯合 MYBPC3 突变 [cMyBP-C (t/t)] 与野生型 DCM 小鼠模型和人类心肌病的心肌组织进行比较,发现 MYBPC3 突变引起 DCM 中氧化应激升高,严重收缩功能障碍,纤维化和肌细胞损伤,提示 MYBPC3 突变与 DCM 心脏功能受损有关<sup>[28]</sup>。

#### 2.4.3 限制型心肌病

限制型心肌病 (restrictive cardiomyopathy, RCM) 是一种少见的非缺血性心肌病,其特征是心内膜及内膜下心肌纤维化,心脏舒张功能严重受损,而收缩功能正常或轻度受损。有研究表明,RCM 是一种异质性疾病,MYBPC3 基因突变是 RCM 的原因之一,可以呈现一系列心脏表型,导致预后很差<sup>[29]</sup>。Razzaque 等<sup>[1]</sup>将 cMyBP-C 降解产生的截短蛋白片段诱导至小鼠心脏中发现,小鼠出生后 3 ~ 17 周观察到肌节发育不良,伴有肌纤维混乱、纤维化及明显的心肌肥厚。有研究发现 RCM 与 HCM 疾病谱重叠,在 Wu 等<sup>[30]</sup>的研究中,通过高通量测序技术检测发现与 HCM 相关的

MYBPC3 也可能参与 RCM 的病理生理过程;对于 HCM, MYBPC3 基因突变主要表现为发病年龄较晚、心肌肥厚程度较轻及预后良好,但在 RCM 中则表现为严重舒张功能障碍<sup>[30]</sup>,表明 cMyBP-C 基因突变与 RCM 有关。

### 3 总结与展望

既往的研究大多集中在 cMyBP-C 基因与心肌病发病机制方面,但近年来越来越多研究发现, cMyBP-C 在 AMI、心力衰竭、心脏瓣膜病的发生、发展中起着重要作用。因此, cMyBP-C 作为新型生物标志物,能否用于心血管疾病的诊断、严重程度及预后评估,需要更多研究进一步明确。

### 参考文献

- [1] Razzaque MA, Gupta M, Osinska H, et al. An endogenously produced fragment of cardiac myosin-binding protein C is pathogenic and can lead to heart failure [J]. *Circ Res*, 2013, 113(5): 553-561.
- [2] Barefield D, Sadayappan S. Phosphorylation and function of cardiac myosin binding protein-C in health and disease [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2010, 48(5): 866-875.
- [3] Kaier TE, Twerenbold R, Puelacher C, et al. Direct comparison of cardiac myosin-binding protein C with cardiac troponins for the early diagnosis of acute myocardial infarction [J]. *Circulation*, 2017, 136(16): 1495-1508.
- [4] Carrier L, Mearini G, Stathopoulou K, et al. Cardiac myosin-binding protein C (MYBPC3) in cardiac pathophysiology [J]. *Gene*, 2015, 573(2): 188-197.
- [5] Sadayappan S, de Tombe PP. Cardiac myosin binding protein-C as a central target of cardiac sarcomere signaling: a special mini review series [J]. *Pflugers Arch*, 2014, 466(2): 195-200.
- [6] Moss RL, Fitzsimons DP, Ralphe JC. Cardiac MyBP-C regulates the rate and force of contraction in mammalian myocardium [J]. *Circ Res*, 2015, 116(1): 183-192.
- [7] Lynch TL, Sadayappan S. Surviving the infarct: a profile of cardiac myosin binding protein-C pathogenicity, diagnostic utility, and proteomics in the ischemic myocardium [J]. *Proteomics Clin Appl*, 2014, 8(7-8): 569-577.
- [8] Sadayappan S, Gulick J, Osinska H, et al. A critical function for Ser-282 in cardiac Myosin binding protein-C phosphorylation and cardiac function [J]. *Circ Res*, 2011, 109(2): 141-150.
- [9] Tong CW, Nair NA, Doersch KM, et al. Cardiac myosin-binding protein-C is a critical mediator of diastolic function [J]. *Pflugers Arch*, 2014, 466(3): 451-457.
- [10] 张晨, 常静. 心脏型肌球蛋白结合蛋白与射血分数保留的心力衰竭[J]. *心血管病学进展*, 2015, 36(4): 437-441.
- [11] Nagayama T, Takimoto E, Sadayappan S, et al. Control of in vivo left ventricular [correction] contraction/relaxation kinetics by myosin binding protein C: protein kinase A phosphorylation dependent and independent regulation [J]. *Circulation*, 2007, 116(21): 2399-2408.
- [12] 寇晓庆, 常鹏, 孙润民, 等. 心脏型肌球蛋白结合蛋白与射血分数保留的心力衰竭肌球蛋白结合蛋白-C 与心血管疾病的研究进展[J]. *中国循环杂志*, 2018, 33(11): 1125-1127.
- [13] Govindan S, Kuster DW, Lin B, et al. Increase in cardiac myosin binding protein-C plasma levels is a sensitive and cardiac-specific biomarker of myocardial infarction [J]. *Am J Cardiovasc Dis*, 2013, 3(2): 60-70.
- [14] Kuster DW, Cardenas-Ospina A, Miller L, et al. Release kinetics of circulating cardiac myosin binding protein-C following cardiac injury [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2014, 306(4): H547-H556.
- [15] Maznyczka A, Kaier T, Marber M. Troponins and other biomarkers in the early diagnosis of acute myocardial infarction [J]. *Postgrad Med J*, 2015, 91(1076): 322-330.
- [16] Govindan S, McElligott A, Muthusamy S, et al. Cardiac myosin binding protein-C is a potential diagnostic biomarker for myocardial infarction [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2012, 52(1): 154-164.
- [17] Gilda JE, Gomes AV. How phosphorylated can it get? Cardiac myosin binding protein C phosphorylation in heart failure [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2013, 62: 108-110.
- [18] van Dijk SJ, Dooijes D, dos Remedios C, et al. Cardiac myosin-binding protein C mutations and hypertrophic cardiomyopathy: haploinsufficiency, deranged phosphorylation, and cardiomyocyte dysfunction [J]. *Circulation*, 2009, 119(11): 1473-1483.
- [19] Otto CM, Prendergast B. Aortic-valve stenosis - from patients at risk to severe valve obstruction [J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(8): 744-756.
- [20] Anand A, Chin C, Shah ASV, et al. Cardiac myosin-binding protein C is a novel marker of myocardial injury and fibrosis in aortic stenosis [J]. *Heart*, 2018, 104(13): 1101-1108.
- [21] Mohamed IA, Krishnamoorthy NT, Nasrallah GK, et al. The role of cardiac myosin binding protein C3 in hypertrophic cardiomyopathy-progress and novel therapeutic opportunities [J]. *J Cell Physiol*, 2017, 232(7): 1650-1659.
- [22] Li Q, Gruner C, Chan RH, et al. Genotype-positive status in patients with hypertrophic cardiomyopathy is associated with higher rates of heart failure events [J]. *Circ Cardiovasc Genet*, 2014, 7(4): 416-422.
- [23] Kissopoulou A, Trinks C, Green A, et al. Homozygous missense MYBPC3 Pro873His mutation associated with increased risk for heart failure development in hypertrophic cardiomyopathy [J]. *ESC Heart Fail*, 2018, 5(4): 716-723.
- [24] Chen PP, Patel JR, Powers PA, et al. Dissociation of structural and functional phenotypes in cardiac myosin-binding protein C conditional knockout mice [J]. *Circulation*, 2012, 126(10): 1194-1205.
- [25] McNally EM, Golbus JR, Puckelwartz MJ. Genetic mutations and mechanisms in dilated cardiomyopathy [J]. *J Clin Invest*, 2013, 123(1): 19-26.
- [26] Reinstein E, Tzur S, Bormans C, et al. Exome sequencing identified mutations in CASK and MYBPC3 as the cause of a complex dilated cardiomyopathy phenotype [J]. *Genet Res (Camb)*, 2016, 98: e8.
- [27] Morimoto S, Lu QW, Harada K, et al. Ca<sup>2+</sup>-desensitizing effect of a deletion mutation Delta K210 in cardiac troponin T that causes familial dilated cardiomyopathy [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2002, 99(2): 913-918.
- [28] Lynch TL, Sivaguru M, Velayutham M, et al. Oxidative stress in dilated cardiomyopathy caused by MYBPC3 mutation [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2015: 424751.
- [29] Yuan CC, Kazmierczak K1, Liang J, et al. Hypercontractile mutant of ventricular myosin essential light chain leads to disruption of sarcomeric structure and function and results in restrictive cardiomyopathy in mice [J]. *Cardiovasc Res*, 2017, 113(10): 1124-1136.
- [30] Wu W, Lu CX, Wang YN, et al. Novel phenotype-genotype correlations of restrictive cardiomyopathy with myosin-binding protein C (MYBPC3) gene mutations tested by next-generation sequencing [J]. *J Am Heart Assoc*, 2015, 4(7): e001879.

收稿日期: 2019-03-26