

一个家族性肥厚型心肌病的遗传学分析

谭莹^{1,2} 易龙² 谢峻^{1,2} 徐标^{1,2} 陆剑嵘¹

(1. 南京大学医学院附属鼓楼医院心血管内科, 江苏 南京 210008; 2. 南京大学医学院, 江苏 南京 210046)

【摘要】目的 为家族性肥厚型心肌病的遗传病因学提供一个新的、需进一步研究的候选致病基因。**方法** 收集 2018 年 8 月就诊于本院的 1 例肥厚型心肌病患者及其家族成员的临床资料, 然后对确诊为肥厚型心肌病的先证者的外周血样本进行基因二代测序及分析, 筛选出三个候选致病基因: LAMA2、TTN 和 OBSCN, 最后对家系中 12 例成员进行候选致病基因的 Sanger 测序验证及遗传传递分析。**结果** OBSCN 基因编码的第 6 721 位苯丙氨酸突变为亮氨酸的杂合突变可能是该家族潜在致病病因, 该突变位点可能损害该基因的功能。**结论** OBSCN 基因可能是这个家系的家族性肥厚型心肌病的致病基因。

【关键词】 肥厚型心肌病; 二代测序; 生物信息学分析; OBSCN 基因; 基因突变

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.08.023

Genetic Analysis of A Familial Hypertrophic Cardiomyopathy

TAN Ying^{1,2}, YI Long², XIE Jun^{1,2}, XU Biao^{1,2}, LU Jianrong¹

(1. Department of Cardiology, Nanjing Drum Tower Hospital, The Affiliated Hospital of Nanjing University Medical School, Nanjing 210008, Jiangsu, China; 2. Medical School of Nanjing University, Nanjing 210046, Jiangsu, China)

【Abstract】Objective To provide a new candidate pathogenic gene for familial hypertrophic cardiomyopathy in genetic etiology, which needs further study. **Methods** The clinical data of a patient with hypertrophic cardiomyopathy who admitted to our hospital in August 2018 and her family members was collected. Then the next-generation sequencing and analysis were performed on peripheral blood sample of the proband diagnosed with hypertrophic cardiomyopathy, screening three candidate pathogenic genes: LAMA2, TTN and OBSCN. The twelve members of the pedigree received the Sanger sequencing confirmation of the candidate pathogenic genes and genetic transmission analysis lastly. **Results** Heterozygous mutation from phenylalanine to leucine at position 6 721 encoded by the OBSCN gene may be a potential cause of disease in the family, and the mutation site may impair the function of gene. **Conclusion** OBSCN gene may be a pathogenic gene for familial hypertrophic cardiomyopathy in this pedigree.

【Key words】 Hypertrophic cardiomyopathy; Next-generation sequencing; Bioinformatics analysis; OBSCN gene; Gene mutation

肥厚型心肌病 (hypertrophic cardiomyopathy, HCM) 是最常见的单基因遗传性心肌病, 发病率为 1/500, 是目前青少年运动猝死的主要原因之一^[1]。HCM 在遗传学上具有高度异质性, 致病突变通常为常染色体显性遗传。目前已发现至少 30 个基因中超过 1 500 个的突变与 HCM 有关, 但仍有很多其他的可疑致病基因及突变位点的报道^[2]。由于 HCM 的发生受年龄、性别及环境的影响, 导致了很多患者无法进行早期诊断。其中最常见的基因突变为 β -肌球蛋白重链 (MYH7) 及肌球蛋白结合蛋白 C (MYBPC3) 的编码基因^[3]。

随着二代测序技术的出现, 其快速、较精确地对

个体的整个基因组进行测序的能力, 使其成为检测孟德尔疾病致病基因的最有效工具之一。目前二代测序被广泛应用于遗传性心肌病的基因诊断、鉴别诊断、药物靶点治疗及家系筛查等研究中^[4-5], 在本次研究的患者及其家系中, 运用了靶向二代测序技术并通过生物信息学分析预测致病基因及突变位点。本研究的意义, 在于探索新的 HCM 的致病基因和突变位点, 扩展遗传性心肌病的突变谱^[6]。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究对象为 2018 年 8 月在南京大学医学院附属鼓楼医院心内科门诊就诊的 HCM 患者及其家庭

成员共 12 例,其中 8 例女性,4 例男性,共三代人,均为安徽铜陵市人。先证者为 44 岁中年女性,于 2012 年心脏彩超提示室间隔厚度为 17 mm,诊断为 HCM。中国成人 HCM 诊断标准为:当心脏超声显示室间隔或左心室壁厚度 ≥ 15 mm,或有明确家族史者厚度 ≥ 13 mm,通常不伴有左心室腔的扩大,需排除高血压、主动脉瓣狭窄和先天性主动脉瓣下隔膜等左心室壁增厚的情况即可诊断为 HCM^[7]。除先证者外其余家庭成员均无 HCM 的临床表现。参与本项研究的成员临床资料均为 2018 年 10—12 月收集,相关数据分析及 Sanger 验证为 2018 年 12 月—2019 年 2 月完成。本研究获得了患者及其家庭成员的书面知情同意,以及被纳入研究的未成年人父母的书面同意。该项目符合赫尔辛基宣言(世界医学协会)的原则,并得到了南京大学医学院附属鼓楼医院伦理委员会的批准。

1.2 研究方法

1.2.1 临床资料的收集

由临床医师对家系成员进行病史采集及绘制家系图;并对成员进行 12 导联心电图检查,由心内科医师进行心电图报告的判读分析;由经验丰富的超声医师采用美国飞利浦公司 IE33 型彩色多普勒超声诊断系统,测量出舒张期室间隔厚度、左心室舒张末期内径和左室后壁舒张末期厚度等心脏指标,明确 HCM 的诊断及可疑诊断。

1.2.2 基因二代测序

取先证者外周静脉血 2 mL 后提取 DNA 样本,并使用 Nanodrop 2000 对 DNA 进行质检,质检合格后进行高通量测序,使用标准文库构建试剂盒(迈基诺自主研发)进行基因组文库构建,本研究采用目标序列捕获探针(MyGenostics, GenCap)对 43 个已知遗传性心肌病相关基因外显子及其上下游 50 bp 区域进行捕获^[8]。借助 Illumina HiSeq X ten 测序仪对捕获的外显子区域进行高通量测序。利用 BWA 软件将过滤后的序列比对到 NCBI 数据库人类基因组参考序列(hg19)上^[9]。利用 GATK 软件分析得出单核苷酸变异(single nucleotide variation, SNV)和插入缺失突变(inserts and deletions, INDEL)的相关信息^[10]。然后通过 ANNOVAR 软件对所有的 SNV 和 INDEL 进行注释^[11]。错义突变使用 REVEL、SIFT、PolyPhen-2、MutationTaster 和 GERP++ 等软件进行致病性预测和保守性预测,剪切位点的改变用 SPIDEX 等软件分析其致病性。

1.2.3 数据结果分析

分别对靶向基因二代测序结果的 SNV 和 INDEL 的数据注释结果在 Excel 表格中进行筛选,依次排除掉同义突变、无义突变、内含子及非剪切突变、2012 千人计划突变率 $>1\%$ ^[12] 基因突变位点。经生物信息学分析,查找数据库(Gene、Genome 和 OMIM 等)和相关文献检索筛选出候选致病基因及突变位点。

1.2.4 Sanger 测序验证

采集该家系中 12 例研究对象的外周静脉血 5 mL,置于乙二胺四乙酸真空抗凝采血管,保存于 -80°C 。使用 QIAamp DNA Blood Mini Kit(QIAgen, 德国)提取 DNA,经 Nandrop1000 分析 DNA 纯度和浓度,保持 A260/280 为 1.8~2.0,而后对这四个突变点进行 Sanger 测序验证除先证者外其他家庭成员是否携带候选基因的突变,将其结果与临床表型对应,分析其突变是否符合孟德尔显性遗传定律即基因分离定律、基因自由组合定律、基因的连锁和交换定律,利用生物信息学分析,查找突变位点在不同物种间序列同源比对。

2 结果

2.1 家系的临床资料

先证者为 2018 年 8 月因胸闷气喘数年并发作一次黑矇,而就诊于南京大学医学院附属鼓楼医院心内科门诊的,1 例临床确诊为 HCM 的中年女性患者,其诊断符合世界卫生组织以及中国成人的 HCM 的诊断标准。该患者(Ⅲ-3)最早于其 37 岁(2012 年)时出现胸部不适症状,在本院行心脏彩超示舒张期室间隔厚度为 1.7 cm,并诊断为非梗阻性 HCM。随后患者规律服用氨氯地平和美托洛尔控制症状并定期复查。2018 年 8 月突发晕厥黑矇后再次入住本院,其两个姐姐(Ⅲ-5、Ⅲ-7)进行心脏彩超发现舒张期室间隔厚度增加,诊断为可疑 HCM,但无胸闷气喘等不适症状。先证者的父亲(Ⅱ-5)有胸腺瘤、肺部纤维化、食管癌的基础疾病,于 2019 年 6 月因咳嗽呼吸困难入院后去世,未行心脏彩超等方面的检查和 HCM 的筛查,先证者的一个舅舅(Ⅱ-3)同样有心脏疾病(具体不详),于 62 岁时去世。先证者另一个舅舅的儿子(Ⅲ-1)有胸闷气促等症状,并于 41 岁时发生心脏性猝死。他们的家系图见图 1。参与该项研究的成员均行体格检查、心电图及多普勒超声心动图检查,临床资料见表 1。先证者心电图结果示:窦性心律,左室肥大伴复极异常,心率:58 次/min,心电图见图 2。心脏超声提示 HCM(静息状态下未见明显梗阻),见图 3。

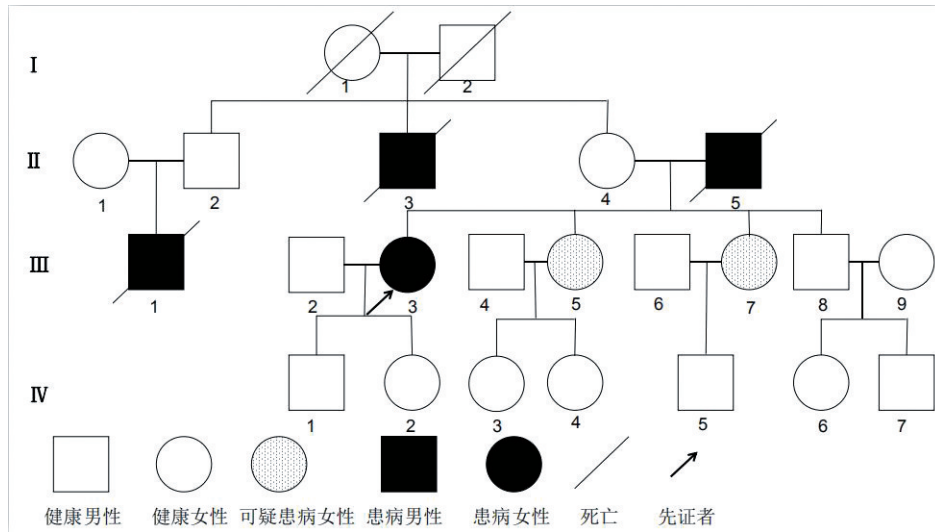


图 1 HCM 一家系图谱

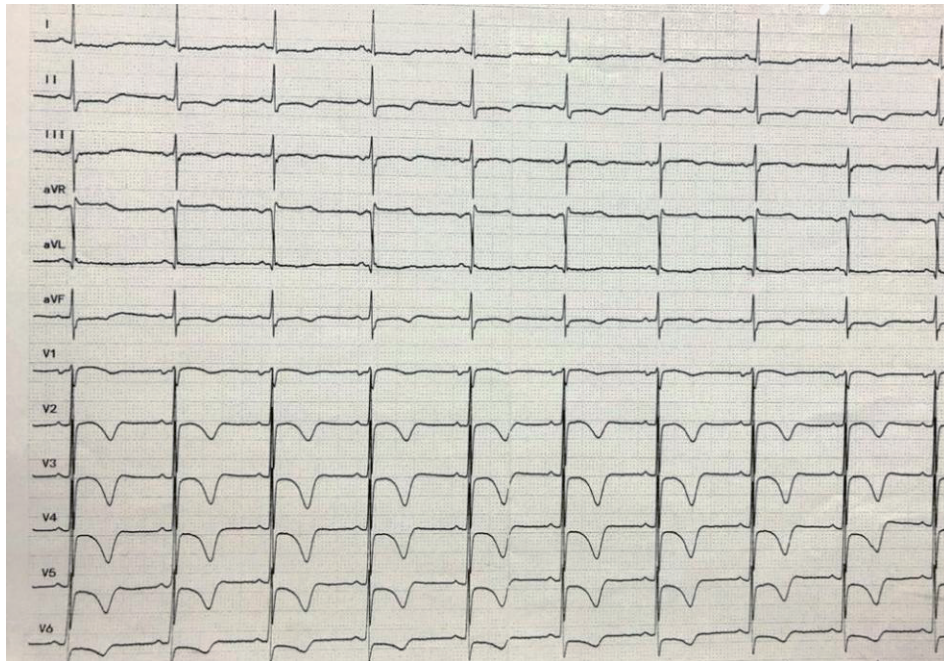
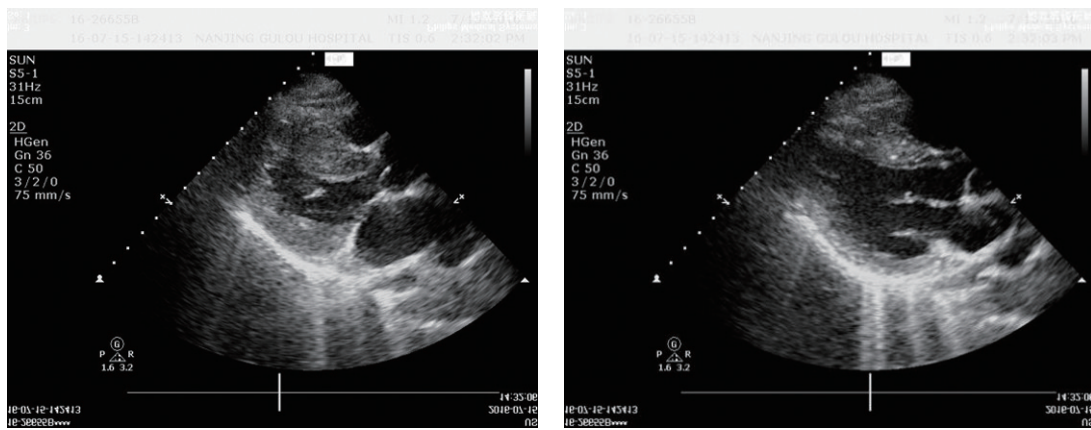


图 2 先证者心电图



a. 收缩期

b. 舒张期

图 3 先证者心脏超声图

表 1 家系成员临床资料

患者 编号	性别/年龄 (岁)	超声心动图						心电图结果	症状
		IVSTDd (cm)	LVDd (cm)	LVPWTd (cm)	LAD (cm)	EF (%)	HR (次/min)		
Ⅲ-3	女/44	1.72	4.14	0.97	3.41	61	58	窦性心律,左心室肥大	胸闷、气喘、黑矇
Ⅲ-5	女/49	1.12	4.18	0.87	3.19	60	65	窦性心律,左前分支阻滞	无
Ⅲ-7	女/46	1.0	4.9	0.9	3.5	58	67	窦性心律,正常范围心电图	无
Ⅲ-8	男/53	0.74	4.94	0.74	3.17	68	81	窦性心律,正常心电图	无
Ⅳ-1	男/10	0.55	3.4	0.53	2.0	66	88	窦性心律,左前分支阻滞	无
Ⅳ-3	女/22	0.74	4.4	0.7	3.14	66	79	窦性心律,正常心电图	无
Ⅳ-4	女/11	—	—	—	—	—	59	窦性心律,右心室肥大可能	无
Ⅳ-6	女/26	0.78	4.75	0.8	3.6	64	82	窦性心律,正常心电图	无
Ⅳ-7	男/23	0.75	5.15	0.75	3.3	67	61	窦性心律,非特异性 ST 抬高	无

注:IVSTDd:舒张期室间隔厚度;LVDd:左心室舒张末期径;LVPWTd:左心室后壁舒张末期厚度;LAD:左心房直径;EF:射血分数;HR:心率。

2.2 二代测序及初步筛选

经二代测序也称高通量测序后分别对 SNV 和 INDEL 的数据注释结果进行筛选^[13]。在依次排除同义突变、无义突变、内含子及非剪切突变、2012 千人计划突变率>1%的基因突变点后,在插入缺失的突变中筛选出 TPM2 c. 773-2->C 这一个突变点,单核苷酸筛查出 3 个可疑突变基因(LAMA2、TTN 和 OBSCN)和 4 个突变位点(LAMA2: c. G4993A; p. G1665R、TTN c. C30484A; p. P10162T、TTN c. G18935A; p. R6312H 和 OBSCN c. T20161C; p. F6721L)。

2.3 生物信息学分析进一步筛选

TPM2 基因是编码原肌球蛋白的基因,是肌动蛋白丝结合蛋白家族中的一员,主要表达于慢速型 1 型肌纤维^[14]。该基因在心肌表达水平中等,该基因突变可引起 cap 病、向列线性肌病和远端关节弯曲综合征^[15]。TPM2 c. 773-2->C,经 SIFT 及 Polyphen2 等多种生物信息学预测软件查找暂无其突变是否有害预测,经 UCSC 数据库查找该基因突变插入点后的核苷酸序列为 GGGG 重复序列,考虑其插入无突变意义,暂时排除其突变致 HCM 的可能。

LAMA2 基因编码细胞外蛋白,是基底膜的主要成分。它被认为是在胚胎发育过程中,通过与细胞外基质成分的相互作用,介导细胞附着、迁移和侵袭^[16]。LAMA2 基因在心脏中少量表达,其c. G4993A突变导致 1 665 位的不带电荷的甘氨酸突变为碱性精氨酸,氨基酸的极性未发生改变,LRT 及 Mutation-Taster 软件预测该突变有害。

TTN 基因编码了大量横纹肌蛋白,已有大量文献证明这种基因的突变与家族性 HCM 有关^[17],在心脏中高表达。C30484A 突变导致的 10 162 位的脯氨酸

突变为苏氨酸,极性发生改变,SIFT 软件预测为有害突变;G18935A 突变导致的 6 312 位精氨酸突变为组氨酸,极性未发生改变。SIFT 和 Polyphen2 软件预测为有害突变。

OBSCN 基因跨度超过 150 kb,至少包含 113 个外显子,编码的蛋白质相对分子质量约为 8.0×10⁵^[18],其在心脏中高表达。OBSCN 基因的突变可导致扩张型心肌病的发展^[19],并有文献报道其错义突变与遗传性心肌病,包括 HCM 等相关疾病^[20]。OBSCN 基因的 T20161C 突变导致的 6 721 位苯丙氨酸突变为亮氨酸,序列同源比对分析显示该氨基酸在各代表性物种中具有高度的保守性,见图 4。Polyphen2 和 Mutation-Taster 软件预测该突变有害。

最终确定 LAMA2、TTN、OBSCN 及其 4 个突变点为该家系的致病候选基因突变。

Mutant	A	A	Q	C	L	S	H	P	W	L	L
Human	A	A	Q	C	L	S	H	P	W	F	L
Rhesus	T	A	Q	C	L	S	H	P	W	F	L
Mouse	A	S	Q	C	L	A	H	P	W	F	L
Pig	A	A	K	C	L	A	H	P	W	F	Q
Cow	A	A	K	C	L	A	H	P	W	F	R
Dog	A	A	K	C	L	T	H	P	W	F	Q
Elephant	A	S	Q	C	L	A	H	P	W	F	L
X-Tropicalis	A	V	E	C	S	N	H	K	W	F	Q
Zebrafish	A	S	E	C	L	S	H	E	W	F	Q

图 4 OBSCN 基因突变氨基酸在不同物种间序列同源比对分析

2.4 Sanger 测序验证

Sanger 测序发现先证者及其父亲、两个姐姐和儿子均携带 OBSCN 基因的 c. T20161C; p. F6721L 突变。Sanger 测序结果见表 2,OBSCN 基因的野生型及突变型见图 5。先证者的两个姐姐目前临床诊断为可疑 HCM,其父亲和儿子无 HCM 的临床表现,其余不携带 OBSCN 基因突变的成员目前也无 HCM 的临床表现。

表 2 Sanger 测序结果

成员 编号	是否 患病	LAMA2-ex35	TTN-ex143	TTN-ex75	OBSCN-ex92
		c. G4993A;p. G1665R	c. C30484A;p. P10162T	c. G18935A;p. R6312H	c. T20161C;p. F6721L
II-4	N	Y	N	—	N
II-5	N	N	Y	—	Y
III-3	Y	Y	Y	Y	Y
III-5	P	N	N	N	Y
III-7	P	Y	N	N	Y
III-8	N	N	N	N	N
IV-1	N	Y	Y	Y	Y
IV-2	N	Y	N	—	N
IV-3	N	N	N	N	N
IV-4	N	N	N	N	N
IV-6	N	N	N	N	N
IV-7	N	N	N	N	N

注:例如 LAMA2-ex35 c. G4993A;p. G1665R, 基因名:LAMA2, 突变位置:35 位外显子, 4 993 位核苷酸由 G 转变为 A, 1 665 位蛋白质由甘氨酸转变为丙氨酸。Y:患病/基因突变阳性;N:非患病/基因突变阴性;P:可能患病;—:因样品问题未测出。

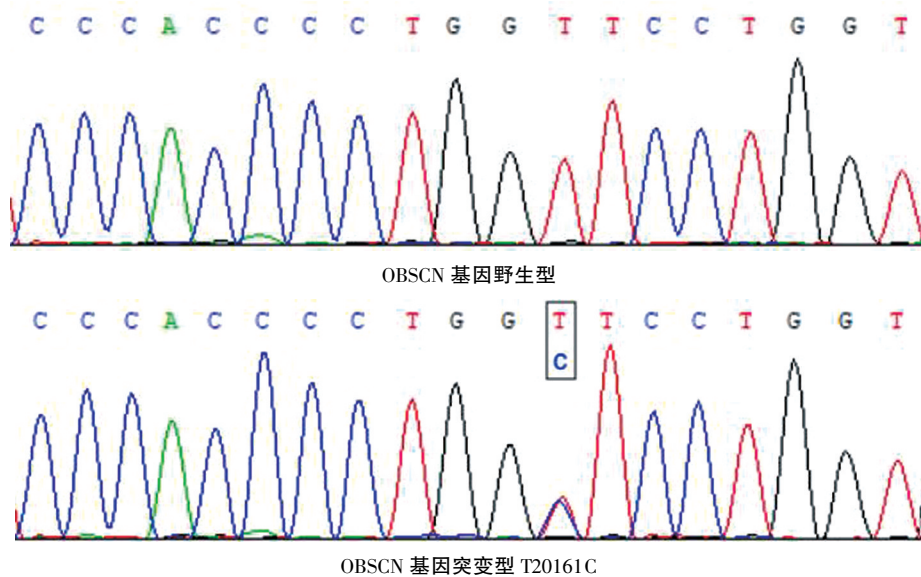


图 5 OBSCN 基因测序图[c. T20161C(p. F6721L) 野生型和杂合突变对照序列]

3 讨论

HCM 是一种左心室或室间隔呈不对称性肥厚的心肌病,具有家族聚集性,为常染色体显性遗传病,同一家族患者之间其临床表型存在明显的异质性^[21],目前认为,HCM 的发病机制主要是基因突变。目前国内关于 HCM 的遗传病因学的研究中已有关于 OBSCN 基因突变导致遗传性心肌病的报道,但其作用机制仍不明^[19-20],尤其是其突变位点在 HCM 中的致病机制并未阐明。到目前为止发现的 OBSCN 基因变异似乎分布在整个分子中,大多数与任何功能域都无明显的联系^[22]。目前已知的可能导致疾病的 OBSCN 基因变异的数量相当少,原因在于 OBSCN 基因的突变被

认为是潜在的致病因素,并未被纳入大规模的基因调查^[23]。对于 HCM 的相关基因突变的研究及庞大的家系分析仍在持续进行,越来越多的家族性 HCM 的基因突变位点被发现和验证,尤其是致病基因及突变位点的功能学验证也开展得越来越多。随着分子生物学及其相关学科的发展,更多与 HCM 有关的基因突变有待发现。

在本项研究中,发现 OBSCN 基因的 c. T20161C(p. F6721L)的突变可能是 HCM 的致病位点,其致病可能性有待进一步探索验证。先证者为确诊 HCM 患者,其父亲已去世并未行 HCM 相关检查。先证者的两个姐姐虽然心脏超声提示室间隔稍厚,但临床还未

确诊为 HCM, 而另一位携带 OBSCN 基因突变的先证者的儿子则正常未患病, 可能以后会患病。所以针对该 HCM 的家系无法判断为表型-基因型共分离。根据美国医学遗传学与基因组学学会的《遗传变异的分类标准与指南》中致病变异分级标准及遗传变异分类联合标准规则^[24], OBSCN 基因的 c. T20161C (p. F6721L) 的突变点所导致的 HCM 的致病性诊断不足, 但此研究提供了该突变位点存在一定致病可能性的依据。本研究还需长期的随访观察, 以明确遗传性疾病家系中存在的表型-基因型的共分离。针对该家系存在的其致病位点的可能性仍需进一步探索研究。该位点突变对 OBSCN 基因的功能影响及该基因的突变位点是否参与 HCM 的形成, 有待更多遗传学和功能学的验证。

本研究有一定的局限性: (1) 在该 HCM 的家系分析中, 运用了靶向二代测序的技术, 测序芯片仅包含了已知的心肌病相关的基因, 而不是运用全基因组或全外显子测序^[25], 所以有遗漏其他致病基因及突变位点的可能。(2) 该家系中某些成员的临床资料收集不足, 临床表型和基因型并不完全一致, 因不同基因不同突变的外显率不一致, 即使携带了该突变基因的正常人也并非一定有临床表型或是在将来发病^[26]。(3) 由于 HCM 的发病时间受年龄、性别和生活方式改变的影响, 所以目前未发病的家系成员可能在以后发病^[27], 所以要加强对家系中基因型阳性, 而无临床表型的成员即先证者的儿子以及先证者的两个姐姐进行长期随访, 既进一步明确其基因突变是否是导致该家系 HCM 的原因, 又加强了对 HCM 的早期预防早期治疗。(4) 本研究仅在其家系成员中行 Sanger 测序验证, 并通过查阅 2012 年的千人基因组数据发现所有人群 (包括中国汉人) 无该突变记录, 但并未在正常健康人群中做验证对照。

目前临床诊断的 50% ~ 70% 的 HCM 可通过遗传学及基因技术明确其发病原因, 然而, 30% ~ 40% 病例的病因仍不清楚^[28]。随着越来越多的致病基因及其致病突变的发现, HCM 的分子遗传学机制将得到进一步阐明, 从基因层面入手可对 HCM 患者进行早期诊断、预防和治疗, 以降低年轻人尤其是运动员的心脏性猝死的发生率^[29]。值得注意的是, 鉴于遗传背景和环境因素的作用, HCM 的致病基因及其致病突变在世界上不同国家、不同民族之间的分布差异很大。因此广泛、深入地开展中国人 HCM 致病基因及其致病

突变的研究, 探讨其发病机制将更具现实意义^[30]。

参考文献

- [1] Shah M. Hypertrophic cardiomyopathy [J]. *Cardiol Young*, 2017, 27 (S1): S25-S30.
- [2] Walsh R, Bezzina CR. Research in understudied populations offers local and global insights into the genetics of hypertrophic cardiomyopathy [J]. *Pol Arch Intern Med*, 2020, 130 (2): 76-78.
- [3] 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.
- [4] Xu J, Li Z, Ren X, et al. Investigation of pathogenic genes in Chinese sporadic hypertrophic cardiomyopathy patients by whole exome sequencing [J]. *Sci Rep*, 2015, 5 (1): 1-13.
- [5] Maron BJ. Clinical course and management of hypertrophic cardiomyopathy [J]. *N Engl J Med*, 2018, 379 (7): 665-668.
- [6] Forleo C, D'Erchia AM, Sorrentino S, et al. Targeted next-generation sequencing detects novel gene-phenotype associations and expands the mutational spectrum in cardiomyopathies [J]. *PLoS One*, 2017, 12 (1): e0181842.
- [7] 中华医学会心血管病学分会中国成人肥厚型心肌病诊断与治疗指南编写组, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国成人肥厚型心肌病诊断与治疗指南 [J]. *中华心血管病杂志*, 2017, 45 (12): 1015-1032.
- [8] Li C, Sun D, Liu J, et al. A prediction model of essential hypertension based on genetic and environmental risk factors in Northern Han Chinese [J]. *Int J Med Sci*, 2019, 16 (6): 793-799.
- [9] Büchler T, Ohlebusch E. An improved encoding of genetic variation in a Burrows-Wheeler transform [J]. *Bioinformatics*, 2020, 36 (5): 1413-1419.
- [10] Walker MA, Peadarallu CS, Ojesina AI, et al. GATK PathSeq: a customizable computational tool for the discovery and identification of microbial sequences in libraries from eukaryotic hosts [J]. *Bioinformatics*, 2018, 34 (24): 4287-4289.
- [11] Li Q, Wang K. InterVar: clinical interpretation of genetic variants by the 2015 ACMG-AMP Guidelines [J]. *Am J Hum Genet*, 2017, 100 (2): 267-280.
- [12] Zhang X, Xie J, Xu B, et al. Next-generation sequencing identifies pathogenic and modifier mutations in a consanguineous Chinese family with hypertrophic cardiomyopathy [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96 (24): e7010.
- [13] Li L, Bainbridge MN, Tan Y, et al. A potential oligogenic etiology of hypertrophic cardiomyopathy: a classic single-gene disorder [J]. *Circ Res*, 2017, 120 (7): 1084-1090.
- [14] Meng LP, Shan MJ, Qiu Y, et al. TPM2 as a potential predictive biomarker for atherosclerosis [J]. *Aging (Albany NY)*, 2019, 11 (17): 6960-6982.
- [15] Matyushenko AM, Shchepkin DV, Susorov DS, et al. Structural and functional properties of $\alpha\beta$ -heterodimers of tropomyosin with myopathic mutations Q147P and K49del in the β -chain [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 508 (3): 934-939.
- [16] Oliveira J, Gruber A, Cardoso M, et al. LAMA2 gene mutation update: toward a more comprehensive picture of the laminin- α 2 variome and its related phenotypes [J]. *Hum Mutat*, 2018, 39 (10): 1314-1337.
- [17] Zhang C, Zhang H, Wu G, et al. Titin-truncating variants increase the risk of cardiovascular death in patients with hypertrophic cardiomyopathy [J]. *Can J Cardiol*, 2017, 33 (10): 1292-1297.
- [18] Manring HR, Carter OA, Ackermann MA. Obscure functions: the location-function relationship of obscurins [J]. *Biophys Rev*, 2017, 9 (3): 245-258.

- [19] Marston S, Montgiraud C, Munster AB, et al. OBSCN mutations associated with dilated cardiomyopathy and haploinsufficiency [J]. *PLoS One*, 2015, 10 (9):e0138568.
- [20] Marston S. Obscure variants and inherited cardiomyopathies[J]. *Biophys Rev*, 2017, 9(3):239-243.
- [21] Medical Masterclass contributors, Firth J. Cardiology: hypertrophic cardiomyopathy[J]. *Clin Med (Lond)*, 2019, 19(1):61-63.
- [22] Monserrat L. Perspectives on current recommendations for genetic testing in HCM[J]. *Glob Cardiol Sci Pract*, 2018, 2018(3):23.
- [23] Engel TR. Diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy: who is in charge here—the physician or the computer? [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 75 (7): 734-735.
- [24] Hershberger RE, Givertz MM, Ho CY, et al. Genetic evaluation of cardiomyopathy: a clinical practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)[J]. *Genet Med*, 2018, 20(9):899-909.
- [25] Meienberg J, Bruggmann R, Oexle K, et al. Clinical sequencing: is WGS the better WES? [J]. *Hum Genet*, 2016, 135(3):359-362.
- [26] Ingles J, Goldstein J, Thaxton C, et al. Evaluating the clinical validity of hypertrophic cardiomyopathy genes [J]. *Circ Genom Precis Med*, 2019, 12 (2):e002460.
- [27] Hensley N, Dietrich J, Nyhan D, et al. Hypertrophic cardiomyopathy: a review [J]. *Anesth Analg*, 2015, 120:554-569.
- [28] Veselka J, Anavekar NS, Charron P. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy [J]. *Lancet*, 2017, 389 (10075):1253-1267.
- [29] Geske JB, Ommen SR, Gersh BJ. Hypertrophic cardiomyopathy: clinical update [J]. *JACC Heart Fail*, 2018, 6(5):364-375.
- [30] 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.

收稿日期:2020-03-19

投稿注意事项

本刊既往审稿发现以下常见投稿错误,请投稿之前注意检查。

(1)中英文标题需简洁。(2)中文摘要累赘,不能说明目的;英文摘要写得不好或极差;关键词最少3个。(3)缺少前言,或前言不能提纲挈领。(4)主体内容或罗列试验或逻辑混乱或总结演绎不够。(5)论著中缺少诊断标准、纳入及排除标准;论著中缺少详细研究过程;论著讨论未能结合研究结果展开。(6)本刊论著要求写明研究的优点及缺点。(7)本刊参考文献有固定格式,请按本刊固定格式书写。(8)部分作者稿件中存在标点符号在中英文状态下错误的情况,需要修正。

本刊编辑部