

围产期心肌病基因组学相关研究进展

董婷 胡英

(南京大学医学院附属鼓楼医院妇产科, 江苏 南京 211000)

【摘要】 围产期心肌病是指妊娠晚期或产后 5 个月期间出现的一种特殊类型心肌病, 以左室收缩功能障碍为主要表现。近十年来, 围绕围产期心肌病相关基因组学开展了大量研究, 这些研究结果为进一步了解围产期心肌病的发病机制提供了更多的理论基础。现围绕围产期心肌病相关基因, 进行系统性综述。

【关键词】 围产期心肌病; 基因; 组学

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2021.12.014

Genomics Advances in Peripartum Cardiomyopathy

DONG Ting, HU Ying

(Department of Gynaecology and Obstetrics, Drum Tower Hospital Affiliated to Nanjing University Medical School, Nanjing 211000, Jiangsu, China)

【Abstract】 Peripartum cardiomyopathy (PPCM) is a special type of cardiomyopathy that occurs late in pregnancy or within 5 months following delivery, which presents as heart failure syndromes and left ventricular ejection dysfunction. Recent ten years, there has been a number of studies focus on cardiomyopathy genetics in PPCM patients. Those studies provided theoretical basis of genetics on the mechanism of PPCM. This review summarizes genetics findings of PPCM.

【Key words】 Peripartum cardiomyopathy; Gene; Omics

1937 年 Gouley 等首先报道了 7 例产妇在分娩前一个月出现扩张型心肌病 (dilated cardiomyopathy, DCM) 的表现, 心力衰竭症状一直持续到分娩之后, 其中的 4 例患者死亡, 尸检发现心室腔明显扩大, 伴有大面积心肌坏死和纤维化, 这些不同于以往的尸检结果^[1]。此后陆续有关于妊娠相关心力衰竭的临床病例报道。很多名词被用来描述这种临床现象, 包括“产后心脏病”“产后心肌病”“Meadows 综合征”“Zaria 综合征”等^[2-4]。1971 年, Demakis 等^[5]首次提出围产期心肌病 (peripartum cardiomyopathy, PPCM) 的概念, 并沿用至今。目前, 临床上将 PPCM 定义为妊娠晚期或产后 5 个月内, 出现急性左室收缩功能障碍, 并除外其他心力衰竭原因^[6]。PPCM 患者心功能大多在确诊后 12 个月左右才可完全恢复, 在此期间存在难以逆转的心力衰竭、恶性心律失常甚至是心源性猝死等风险。在 PPCM 的发病率方面, 各个国家地区报道并不相同, 比如南非的发病率约 1/1 000 孕次^[7], 而丹麦则约为 1/10 000 孕次^[8]。一项涉及全球 43 个国家的流

行病学研究提示, 不同人种之间 PPCM 的发病率无差异^[9]。PPCM 的发病机制尚未明确, 目前认为与妊娠状态下后负荷减少、心输出量增加以及循环血容量升高有关^[10-11]。

基因层面, 最早于 1963 年已证实 PPCM 存在家族遗传性^[12]。此后的研究提示 PPCM 和 DCM 存在相似的遗传学特点。比如心血管顶级期刊 *Circulation* 杂志发表了一项 90 例 DCM 和 10 例 PPCM 患者的基因图谱比对研究, 结果提示一部分 PPCM 属于 DCM 的早期临床过程^[13]。该结果可以理解为, 一部分 PPCM 患者的基因表型与 DCM 重合, PPCM 可能是 DCM 的一种特殊表现形式。近十年来, 围绕 DCM、PPCM 等心肌病开展了大量基因组学研究, 这些研究结果为进一步了解 PPCM 发病机制提供了基因方面的理论基础。现围绕 PPCM 相关基因 (表 1), 进行系统性综述。

1 肌营养不良相关基因 DMD 和 LAMP-2

DMD 和 LAMP-2 是最早发现的两个 PPCM 可疑致病基因, 这两种基因均与肌营养不良有关。DMD 的报

基金项目: 南京大学附属鼓楼医院院级课题 (ZSC479)

通信作者: 汤珏瑶, E-mail: 352051883@qq.com

道时间更早,在 2001 年的一项个案报道中,描述了一位孕晚期(36 周)PPCM 孕妇,通过基因测序发现其携带突变的 *DMD* 基因,但是该患者此前并未出现杜氏肌营养不良的相关表现^[14]。此后也有 PPCM 产妇被发现携带 *DMD* 突变基因的个案报道^[15]。这些结果提示 *DMD* 基因不但可以引起杜氏肌营养不良,也是 PPCM 的潜在危险因素。*DMD* 属于 X 染色体基因,绝大多数携带 *DMD* 突变的女性并无症状,仅少数可进展为心肌病,在上述个案报道中,该患者 PPCM 的发生是否与 *DMD* 基因突变直接相关,尚无后续进一步研

究证实。*LAMP-2* 基因突变最早也见于 PPCM 患者的个案报道^[16]。*LAMP-2* 属于 X 染色体基因,*LAMP-2* 突变后可导致 Danon 病,表现为心肌和骨骼肌营养不良。*DMD* 和 *LAMP-2* 基因突变均可造成心肌功能障碍,但致病机制不同,前者主要导致心肌萎缩、间质支撑蛋白减少,促使心室壁变薄和心室腔扩大;后者主要导致心肌细胞自噬功能障碍、氧化应激和钙超载加重等,促使心肌病变^[17-18]。上述两种基因突变大多出现于个案报道,缺乏大样本量试验筛查研究。

表 1 PPCM 相关基因

基因中文名	英文全称(简称)	作用
杜氏肌营养不良基因	Duchenne muscular dystrophy (<i>DMD</i>)	影响肌肉细胞的稳定性
溶酶体膜蛋白 2 基因	lysosomal membrane protein-2 (<i>LAMP-2</i>)	影响肌肉细胞的稳定性
肌球蛋白重链 6 基因	myosin heavy chain 6 (<i>MYH6</i>)	调节心室功能和结构
肌球蛋白重链 7 基因	myosin heavy chain 7 (<i>MYH7</i>)	调节心室功能和结构
心脏钠通道 5a 基因	sodium channel 5a (<i>SCN5A</i>)	调节心室功能和结构
肌钙蛋白 T2 基因	troponin T2 (<i>TNNT2</i>)	编码肌联蛋白
肌球蛋白结合蛋白 C 基因	myosin binding protein (<i>MYBPC3</i>)	调节心肌收缩和电信号传导
早老素 2 基因	presenilin 2 (<i>PSEN2</i>)	参与认知功能
热休克蛋白家族	heat stress protein (<i>HSP</i>)	辅助蛋白质正确折叠、修复维持蛋白质结构稳定

2 肌原纤维节相关基因

Morales 等^[19]分析了 4 110 例 DCM 患者数据库,其中包括 45 例 PPCM 患者,通过基因测序可见 *MYH6*、*MYH7*、*SCN5A*、*TNNT2*、*MYBPC3* 和 *PSEN2* 基因均出现突变。*MYH6* 是心肌发育过程中的重要基因,主要参与调节左心室结构和功能。下调 *MYH6* 表达后可造成小鼠房间隔缺损,而 *MYH6* 等位基因突变后可抑制心肌肥厚^[20]。与 *MYH6* 不同,*MYH7* 和 *MYBPC3* 更多报道于肥厚型心肌病。郭家隆等^[21]对 51 例无血缘关系的肥厚型心肌病患者进行人类全外显子基因测序,发现 *MYBPC3* 和 *MYH7* 分别占总突变例数的 45.8% 和 20.8%。由此可见,这两种基因突变率很高,与肥厚型心肌病密切相关。*MYBPC3* 基因突变位点研究更为深入,刘小平等^[22]对内蒙古自治区 3 例家族性 DCM 患者及 20 例家系成员进行致病基因筛查,发现 3 例 DCM 患者和 1 例未发病家系成员存在 *MYBPC3* 基因的 p. Ser236Gly 和 p. Arg215Cys 位点变异。*MYBPC3* 基因编码蛋白既调控心肌收缩,也调节心肌电信号传导。*MYBPC3* 基因突变可导致细胞骨架和肌小节收缩蛋白异常,使肌纤维收缩传递失常,难以形成有效的肌肉收缩。同时,*MYBPC3* 蛋白还可以通过影响肌丝蛋白对钙离子的敏感性调节心肌收缩^[23]。*PSEN2* 参与认知功能,但未见其他心肌病相关报道。考虑到上述基因突变混杂出现在不同的心肌病中,特异性较

低,后续的相关报道也偏少。

3 肌节蛋白编码基因

TTN 主要编码肌联蛋白,后者源自 M 线,并沿肌球蛋白纤维伸展,通过肌节的 A 带,最后到达 Z 线,主要作用是保持肌球蛋白纤维在心肌收缩和舒张时位于肌节的中心位置^[24]。在一项纳入 312 例 DCM 患者的研究中发现超过 25% 的 DCM 患者携带 *TTN* 突变^[25]。*TTN* 是人体第二大长链基因,存在许多基因多态性表达,目前为止关于 PPCM 患者 *TTN* 基因突变方面的研究有两项。最早是 2014 年 van Spaendonck-Zwarts 等^[26]收集 18 例 PPCM 患者进行测序分析,结果提示 55% 的 PPCM 患者出现 *TTN* 突变,且出现 *TTN* 突变的 PPCM 患者预后更差。此后 Biteker^[27]进一步扩大样本量,纳入了 172 例 PPCM 患者,分析 43 种 DCM 相关基因的表达差异,结果发现 2/3 的 PPCM 患者出现 *TTN* 基因的截断突变,且绝大部分突变位点在 *TTN* 基因的 A 段,出院后 1 年随访结果提示出现 *TTN* 基因截断突变的 PPCM 患者左心室泵血功能恢复程度明显更差。该研究进一步丰富了 *TTN* 基因突变在 PPCM 发病中的理论基础。

4 PPCM 相关单核苷酸多态性

单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)是指单个核苷酸变异所导致的 DNA 序列多态性改变,是人类可遗传变异中最常见的一种,占有已

知多态性的 90% 以上^[28]。Horne 等^[29] 针对 71 例 PPCM 患者,分为两轮进行全基因组 SNP 测序,发现 12 号染色体 p11.22 附近的甲状腺旁腺激素样激素 (parathyroid hormone-like hormone, PTHLH) 基因的 *rs258415* 在 PPCM 患者中表达阳性率明显增加,存在 *PTHLH-rs258415* 的患者出现 PPCM 的风险增加 4.96 倍,这些结果说明 *PTHLH-rs258415* 可作为一种特异性 SNP,作为 PPCM 的诊断和预警。Sheppard 等^[30] 纳入了 97 例 PPCM 患者,分析鸟苷酸结合蛋白 $\beta 3$ 亚基 (guanine nucleotide-binding proteins $\beta 3$ subunit, GNB3) 基因的 *SNP-C825T* 与左室射血功能之间的关系,结果提示 *GNB3-C825T* 的 TT 表型分布存在明显种族差异 (黑人患者多于白人患者),该 SNP 与产后 6 个月、12 个月心功能恢复不佳明显相关。上述两种 SNP 的具体分子机制作用尚无深入研究。

5 热休克蛋白家族相关基因与 PPCM

需要注意的是,23% 左右的 PPCM 患者携带上述心脏病相关突变基因,因此仍有一大部分 PPCM 患者的基因突变未明确^[10]。其他突变基因也值得关注,尤其是 *HSP* 相关基因。*HSP* 是一类结构上高度保守的多肽,多以分子伴侣的形式辅助蛋白质正确折叠、修复压力作用破坏的蛋白质结构以及维持蛋白质结构稳定等^[31]。*HSP* 目前已知有 6 个家族,已有的研究提示小分子 *HSP* (*HSPB5*、*HSPB6* 和 *HSPB7* 等) 和 PPCM 相关性最大。*HSPB6* 基因 p. Ser10Phe 是目前为止最早也是唯一发现的 PPCM 相关 *HSP* 突变基因。临床试验发现部分 PPCM 患者 *HSPB6* 基因 p. Ser10Phe 位点突变,且携带该突变基因的 PPCM 患者死亡率极高^[32]。体外细胞实验证明 *HSPB6* p. Ser10Phe 位点突变后可降低 *HSPB6* 的热应激抵抗能力,进而削弱心肌保护作用^[33]。而体内动物实验进一步证明突变 *HSPB6* p. Ser10Phe 位点可导致小鼠心力衰竭^[34]。考虑到妊娠高动力循环状态下,*HSP* 对于心脏功能调节保护的重要作用,*HSP* 家族中基因突变导致 *HSP* 蛋白功能障碍与 PPCM 的发生值得深入研究,类似如已知心肌保护分子伴侣的 *HSPB5*、*HSPB7* 和 *HSPD1* 等小分子 *HSP* 基因将会成为今后研究的热点。

6 小结与展望

随着基因检测技术的进步,逐步发现和确认了一系列 PPCM 相关的突变基因,这些结果为 PPCM 的致病机制提供了新的理论依据。从这些基因组学研究中可见 PPCM、DCM 等不同心肌病之间存在重复的突变基因,不同心肌病之间的基因组学差异需要进一步深入研究。考虑到妊娠状态下激素水平波动和血流动力学改变,*HSP* 家族作为心脏应激防御功能方面的

重点分子,*HSP* 基因与 PPCM 的关系可能是今后的研究热点。深入研究解析 PPCM 的基因学有助于进一步了解 PPCM 的发病机制,做好早期诊断、治疗干预和预后评估工作。

参考文献

- [1] Ballard LC, Cois A, Kea B. Peripartum cardiomyopathy: a review [J]. *Curr Emerg Hosp Med Rep*, 2019, 7(3): 127-134.
- [2] Chinweuba GC, Rutkowsky IH. Unveiling the mystery of peripartum cardiomyopathy: a traditional review [J]. *Cureus*, 2020, 12(10): 112-117.
- [3] Iorgoveanu C, Zaghoul A, Ashwath M. Peripartum cardiomyopathy: a review [J]. *Heart Fail Rev*, 2021, 26(6): 1287-1296.
- [4] 车千秋, 王琼英, 梁宇博, 等. 围产期心肌病危险因素研究进展 [J]. *临床心血管病杂志*, 2019, 35(11): 18-21.
- [5] Demakis JG, Rahimtoola SH. Peripartum cardiomyopathy [J]. *Circulation*, 1971, 44(5): 964-968.
- [6] Bauersachs J, König T, van der Meer P, et al. Pathophysiology, diagnosis and management of peripartum cardiomyopathy: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Study Group on peripartum cardiomyopathy [J]. *Eur J Heart Fail*, 2019, 21(7): 827-843.
- [7] Azibani F, Pfeffer TJ, Ricke-Hoch M, et al. Outcome in German and South African peripartum cardiomyopathy cohorts associates with medical therapy and fibrosis markers [J]. *ESC Heart Fail*, 2020, 7(2): 512-522.
- [8] Ersboll AS, Johansen M, Damm P, et al. Peripartum cardiomyopathy in Denmark: a retrospective, population-based study of incidence, management and outcome [J]. *Eur J Heart Fail*, 2017, 19(12): 1712-1720.
- [9] Sliwa K, Mebazaa A, Hilfiker-Kleiner D, et al. Clinical characteristics of patients from the worldwide registry on peripartum cardiomyopathy (PPCM) [J]. *Eur J Heart Fail*, 2017, 19(9): 1131-1141.
- [10] 车千秋, 王琼英, 梁宇博, 等. 围产期心肌病的病因学研究进展 [J]. *中华心力衰竭和心脏病杂志 (中英文)*, 2019, 3(1): 41-44.
- [11] Cowgill JA, Francis SA, Sawyer DB. Anthracycline and peripartum cardiomyopathies [J]. *Circ Res*, 2019, 124(11): 1633-1646.
- [12] Schaufelberger M. Cardiomyopathy and pregnancy [J]. *Heart*, 2019, 105(20): 1543-1551.
- [13] van Spaendonck-Zwarts KY, van Tintelen JP, van Veldhuisen DJ, et al. Peripartum cardiomyopathy as a part of familial dilated cardiomyopathy [J]. *Circulation*, 2010, 121(20): 2169-2175.
- [14] Davies JE, Winokur TS, Aaron MF, et al. Cardiomyopathy in a carrier of Duchenne's muscular dystrophy [J]. *J Heart Lung Transpl*, 2001, 20(7): 781-784.
- [15] Cheng VE, Prior DL. Peripartum cardiomyopathy in a previously asymptomatic carrier of Duchenne muscular dystrophy [J]. *Heart Lung Circ*, 2013, 22(8): 677-681.
- [16] Ahmed A, Spinty S, Murday V, et al. A de-novo deletion of dystrophin provoking severe 'peri-partum cardiomyopathy': the importance of genetic testing in peripartum cardiomyopathy to uncover female carriers [J]. *Int J Cardiol*, 2016, 203: 1084-1085.
- [17] 曾艳, 赵韶静, 陈华茜, 等. 溶酶体相关膜蛋白 2 及其抗体与慢性肾脏病患者肾功能变化的关系 [J]. *中国医师进修杂志*, 2019, 42(9): 776-781.
- [18] 王哲, 林丽云, 袁云, 等. DMD 基因 5' 端三个新剪切突变导致不同的疾病表型 [J]. *中华医学遗传学杂志*, 2019, 36(7): 666-671.
- [19] Morales A, Painter T, Li R, et al. Rare variant mutations in pregnancy-associated or peripartum cardiomyopathy [J]. *Circulation*, 2010, 121(20): 2176-2182.

(下转第 1128 页)

- [8] Dadlani A, Madan K, Sawhney JPS. Ambulatory blood pressure monitoring in clinical practice[J]. *Indian Heart J*, 2019, 71(1):91-97.
- [9] Fujiwara T, Tomitani N, Kanegae H, et al. Comparative effects of valsartan plus either cilnidipine or hydrochlorothiazide on home morning blood pressure surge evaluated by information and communication technology-based nocturnal home blood pressure monitoring[J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2018, 20(1):159-167.
- [10] Johnston JG, Pollock DM. Circadian regulation of renal function[J]. *Free Radic Biol Med*, 2018, 119:93-107.
- [11] Becker BK, Zhang D, Soliman R, et al. Autonomic nerves and circadian control of renal function[J]. *Auton Neurosci*, 2019, 217:58-65.
- [12] 张红玉, 谢席胜, 冯胜利, 等. 慢性肾脏病高血压患者夜间高血压患病率及影响因素[J]. *西部医学*, 2020, 32(1):125-129.
- [13] Dhaun N, Moorhouse R, MacIntyre IM, et al. Diurnal variation in blood pressure and arterial stiffness in chronic kidney disease; the role of endothelin-1[J]. *Hypertension*, 2014, 64(2):296-304.
- [14] Hering D, Mahfoud F, Walton AS, et al. Renal denervation in moderate to severe CKD[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2012, 23(7):1250-1257.
- [15] Bowman MA, Buysse DJ, Foust JE, et al. Disturbed sleep as a mechanism of race differences in nocturnal blood pressure non-dipping[J]. *Curr Hypertens Rep*, 2019, 21(7):51.
- [16] 黄泰, 姚晓光, 李胜, 等. 高血压患者夜间平均舒张压与中重度阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征的关系[J]. *中华高血压杂志*, 2020, 28(5):426-432.
- [17] 周玉玲, 李兴德. 夜间高血压合并阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征对靶器官损伤及治疗进展[J]. *中国老年保健医学*, 2021, 19(2):90-93.
- [18] 凌梦军, 陈明. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征与高血压关系的研究进展[J]. *心血管病学进展*, 2019, 40(5):722-725.
- [19] Floras JS. Obstructive sleep apnea syndrome, continuous positive airway pressure and treatment of hypertension[J]. *Eur J Pharmacol*, 2015, 763(Pt A):28-37.
- [20] Bowles NP, Thosar SS, Herzig MX, et al. Chronotherapy for hypertension[J]. *Curr Hypertens Rep*, 2018, 20(11):97.
- [21] 罗富健, 赵若楠. 高血压时间治疗学的研究与展望[J]. *心血管病学进展*, 2019, 40(9):1237-1240.
- [22] Kario K. Nocturnal hypertension: new technology and evidence[J]. *Hypertension*, 2018, 71(6):997-1009.
- [23] Bakhom CY, Vuong KT, Carter CE, et al. Proteinuria and nocturnal blood pressure dipping in hypertensive children and adolescents[J]. *Pediatr Res*, 2021, 90(4):876-881.
- [24] Seeman T, Hradsky O, Gilik J. Isolated nocturnal hypertension is associated with increased left ventricular mass index in children[J]. *Pediatr Nephrol*, 2021, 36(6):1543-1550.
- [25] Strumph K, Hafeman M, Ranabothu S, et al. Nocturnal hypertension associated with stroke and silent cerebral infarcts in children with sickle cell disease[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2021, 68(5):e28883.

收稿日期:2021-07-08



扫码阅读文章原图

(上接第 1116 页)

- [20] Hao E, Zhang G, Mu L, et al. Establishment of a human MYH6 compound heterozygous knockout hESC line to model cardiomyopathy and congenital heart defects by CRISPR/Cas9 system[J]. *Stem Cell Res*, 2021, 50(2):102128.
- [21] 郭家隆, 白蕊, 孙海瑞, 等. 国人肥厚型心肌病基因型相关性初步探索[J]. *中华心血管病杂志*, 2018, 34(6):370-375.
- [22] 刘小平, 何瑞霞, 冯玉宝, 等. 内蒙古自治区一家族性扩张型心肌病家系致病基因筛查[J]. *中华心血管病杂志*, 2019, 47(3):197-203.
- [23] Kolokotronis K, Kühnisch J, Klopocki E, et al. Biallelic mutation in MYH7 and MYBPC3 leads to severe cardiomyopathy with left ventricular noncompaction phenotype[J]. *Hum Mutat*, 2019, 40(3):124-129.
- [24] Pea ML, Ochoa JP, Barriaes VR, et al. Prognostic implications of pathogenic truncating variants in the TTN gene[J]. *Int J Cardiol*, 2020, 316(1):180-183.
- [25] Herman DS, Lam L, Taylor MRG, et al. Truncations of titin causing dilated cardiomyopathy[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(7):619-628.
- [26] van Spaendonck-Zwarts KY, Posafalvi A, van den Berg MP, et al. Titin gene mutations are common in families with both peripartum cardiomyopathy and dilated cardiomyopathy[J]. *Eur Heart J*, 2014, 35(32):2165-2173.
- [27] Biteker M. Shared genetic predisposition in peripartum and dilated cardiomyopathies[J]. *N Engl J Med*, 2016, 374(26):233-241.
- [28] 王伟, 周明礼. 达比加群酯抗凝治疗与基因多态性研究进展[J]. *心血管病学进展*, 2018, 39(3):494-497.
- [29] Horne BD, Rasmussen KD, Alharethi R, et al. Genome-wide significance and replication of the chromosome 12p11.22 locus near the PTHLH gene for peripartum cardiomyopathy[J]. *Circ Cardiovasc Genet*, 2011, 4(4):359-366.
- [30] Sheppard R, Hsieh E, Damp J, et al. GNB3 C825T polymorphism and myocardial recovery in peripartum cardiomyopathy: results of the multicenter investigations of pregnancy-associated cardiomyopathy study[J]. *Circ Heart Fail*, 2016, 9(3):e002683.
- [31] 向都. 热休克蛋白保护缺血再灌注损伤的研究进展[J]. *疑难病杂志*, 2019, 18(4):428-432.
- [32] Liu GS, Gardner G, Adly G, et al. A novel human S10F-Hsp20 mutation induces lethal peripartum cardiomyopathy[J]. *J Cell Mol Med*, 2018, 22(8):3911-3919.
- [33] Shatov VM, Gusev NB. Physico-chemical properties of two point mutants of small heat shock protein HspB6 (Hsp20) with abrogated cardioprotection[J]. *Biochimie*, 2020, 174:126-135.
- [34] Liu GS, Zhu HY, Cai WF, et al. Regulation of BECN1-mediated autophagy by HSPB6: insights from a human HSPB6 mutant[J]. *Autophagy*, 2018, 14(1):80-97.

收稿日期:2021-06-12