

中国汉族心肌病患者 *FLNC* 基因变异的家系研究

李雪洁^{1,2,4} 周年伟^{1,3,4} 孙敏敏^{1,3,4} 李 伟^{1,3,4} 汪咏蔚^{1,3,4} 谢惠琳^{1,2,4} 舒先红^{1,2,3,4,Δ}

(¹复旦大学附属中山医院心超室, ²心内科 上海 200032; ³上海市影像医学研究所 上海 200032;

⁴上海市心血管病研究所 上海 200032)

【摘要】 目的 探究汉族心肌病患者细丝蛋白 C(filamin C, FLNC) 基因变异及表型特点, 进一步完善 *FLNC* 变异谱。**方法** 纳入 150 名肥厚型心肌病(hypertrophic cardiomyopathy, HCM) 和 50 名扩张型心肌病(dilated cardiomyopathy, DCM) 患者, 进行外周血 DNA 全外显子组测序, 并对测序结果进行分析和筛选, 对携带 *FLNC* 基因变异的先证者及家属进行 Sanger 测序验证, 收集先证者及家属的临床信息。**结果** 在所有先证者中, 共检测到 6 例患者携带 *FLNC* 变异, 且均为未曾发表过的新变异, 1 例为家族性 DCM, 其余为散发病例, HCM 患者均为错义变异, DCM 患者均为截断变异。**结论** 不同类型的 *FLNC* 变异通过不同机制参与多种心肌病的发生, 本研究初步总结了不同变异与心肌病表型的关联, 并进一步扩大了汉族心肌病患者 *FLNC* 的基因变异谱。

【关键词】 细丝蛋白 C (FLNC); 变异; 肥厚型心肌病(HCM); 扩张型心肌病(DCM); 表型

【中图分类号】 R542.2 **【文献标志码】** A **doi:** 10.3969/j.issn.1672-8467.2021.05.003

Pedigree study of *FLNC* variants in Chinese Han patients with cardiomyopathy

LI Xue-jie^{1,2,4}, ZHOU Nian-wei^{1,3,4}, SUN Min-min^{1,3,4}, LI Wei^{1,3,4},
WANG Yong-shi^{1,3,4}, XIE Hui-lin^{1,2,4}, SHU Xian-hong^{1,2,3,4,Δ}

(¹Department of Echocardiography, ²Department of Cardiology, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China; ³Shanghai Institute of Medical Imaging, Shanghai 200032, China;

⁴Shanghai Institute of Cardiovascular Diseases, Shanghai 200032, China)

【Abstract】 Objective To investigate the gene variation and phenotype characteristics of filamin C (FLNC) in Han patients with cardiomyopathy, and further improve the variant spectrum of *FLNC*. **Methods** A total of 150 patients with hypertrophic cardiomyopathy (HCM) and 50 patients with dilated cardiomyopathy (DCM) were enrolled in this study. The whole exome sequencing of DNA from patient's peripheral blood was performed. The sequencing results were analyzed and screened. *FLNC* mutations were then confirmed by Sanger sequencing performed on probands and their available relatives. Clinical information of the probands and their relatives was collected. **Results** In all probands, 6 *FLNC* variants were detected, which were all new variants that had not been published. One case was familial DCM, and the rest were sporadic cases. All of them were missense variants in HCM patients and truncated variants in DCM patients. **Conclusion** Various types of *FLNC* variants participate in different cardiomyopathy through different mechanisms. This study preliminarily summarized the correlation of different variation and phenotypes, and expanded the variant spectrum of *FLNC* in Chinese Han patients with cardiomyopathy.

国家自然科学基金面上项目(82071933);上海市科委“科技创新行动计划”基础研究领域项目(20JC1418400)

^ΔCorresponding author E-mail: shu.xianhong@zs-hospital.sh.cn

网络首发时间:2021-09-07 16:32:34 网络首发地址: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/31.1885.R.20210907.1554.024.html>

【Key words】 filamin C (FLNC); variation; hypertrophic cardiomyopathy (HCM); dilated cardiomyopathy (DCM); phenotype

* This work was supported by the General Program of National Natural Science Foundation of China (82071933) and "Science and Technology Innovation Action Plan" Basic Research Project of Science and Technology Commission of Shanghai Municipality (20JC1418400).

FLNC 编码的细丝蛋白 C (filamin C, FLNC) 是一种广泛存在于心肌及骨骼肌中的蛋白质,以同源二聚体的形式表达,主要通过和肌动蛋白交联维持肌节的机械稳定性。最初,*FLNC* 基因突变在肌原纤维肌病中被发现,近年来在肥厚型心肌病 (hypertrophic cardiomyopathy, HCM)、扩张型心肌病 (dilated cardiomyopathy, DCM)、限制型心肌病 (restrictive cardiomyopathy, RCM) 和致心律失常性心肌病 (arrhythmogenic ventricular cardiomyopathy, ACM) 中也被陆续报道。随着基因筛查在临床中的应用,*FLNC* 已经成为遗传性心脏病的常见致病基因之一,在 HCM 和 RCM 患者中发现了许多 *FLNC* 的错义突变,DCM 及 ACM 患者中发现的则多为截断突变,这表明不同类型的 *FLNC* 突变可能存在不同的致病机制。然而中国汉族人群心肌病患者携带 *FLNC* 突变的变异谱仍不明确,其基因型-表型的关联性也值得进一步探究和讨论。

资 料 和 方 法

入组人群 2018 年至 2020 年就诊于复旦大学附属中山医院的 150 名无血缘关系的汉族 HCM 患者和 50 名 DCM 患者被纳入研究。成年人 HCM 的临床诊断标准与以往文献一致:一个或多个左室心肌节段的最大室壁厚度 ≥ 15 mm,或有明确家族史者最大室壁厚度 ≥ 13 mm (排除后负荷增加),通常不伴有左室扩大;家族性 HCM 定义为在同一家系中有两名以上的 HCM 患者。DCM 的临床诊断标准为具有心室扩大和心肌收缩功能降低的客观证据:左室舒张末内径 (left ventricular end-diastolic dimension, LVEDd) > 5.0 cm (女性) 和 LVEDd > 5.5 cm (男性) (或 $>$ 年龄和体表面积预测值的 117%,即预测值的 2 倍 SD+5%);左室射血分数 (left ventricular ejection fractions, LVEF) $< 45\%$ 和左室短轴缩短率 (left ventricular fraction shortening, LVFS) $< 25\%$,除外冠心病、高血压病、心脏瓣膜病、先天性心脏病、系统性疾病等;家族性 DCM 定

义为同一家系中有 2 名或 2 名以上的 DCM 患者。收集患者的临床信息,包括发病年龄、确诊年龄、性别、症状、是否植入起搏器,并常规进行心电图 (electrocardiogram, ECG) 和经胸超声心动图 (transthoracic echocardiography, TTE) 检查。该实验方案经过复旦大学附属中山医院人类伦理委员会批准 [B2016-016(2)R],所有纳入本研究的患者均已签署知情同意书。

全外显子组测序及变异解释 提取入组患者的外周血基因组 DNA,在 HiSeq XTEN 测序平台 (美国 Illumina 公司) 上进行全外显子组测序。具体测序方法详见本课题之前的研究^[1-2]。测序后使用 GATK (Genome Analysis Tool kit) 进行变异检测及初步分析,其中使用到多种人类基因突变和疾病相关数据库,包括 OMIM、1000G 和 dbSNP 等。根据美国医学遗传学和基因组学学会 (American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG) 的序列变异解释标准和指南^[3],变异的致病性分为 5 级:致病的 (pathogenic, P),可能致病的 (likely pathogenic, LP),意义不明的 (variant of uncertain significance, VUS),可能良性的 (likely benign, LB) 和良性的 (benign, B)。一般情况下 *FLNC* 截断变异被归类为致病的 (P);除非有来自共分离或功能性实验的额外证据,错义变体被归类为意义不明的 (VUS)。使用 Polyphen-2、SIFT、PROVEAN 和 Mutation Taster 预测错义变异,使用 PROVEAN 和 Mutation Taster 预测无义变异、插入和缺失 (Insertion and Deletion, InDel),筛选出被解读为致病的 (P) 和可能致病的 (LP) 变异,进行 Sanger 测序验证及临床研究。

致病性预测 变异筛选及验证流程见图 1。满足下列条件的变异认为是可能致病的 (P): (1) 在 dbSNP 等人群数据库中未报道; (2) 变异位于进化上高度保守位点; (3) 在人类基因突变数据库中已有记录的心肌病及离子通道病相关基因上的特殊变异类型,如移码变异、终止获得/缺失变异、剪接位点变异; (4) 在家系中该变异与疾病表型共分离;如果家系资料不适用于共分离,则致病性判断通过预测软件判断均为有害或可能有害的。

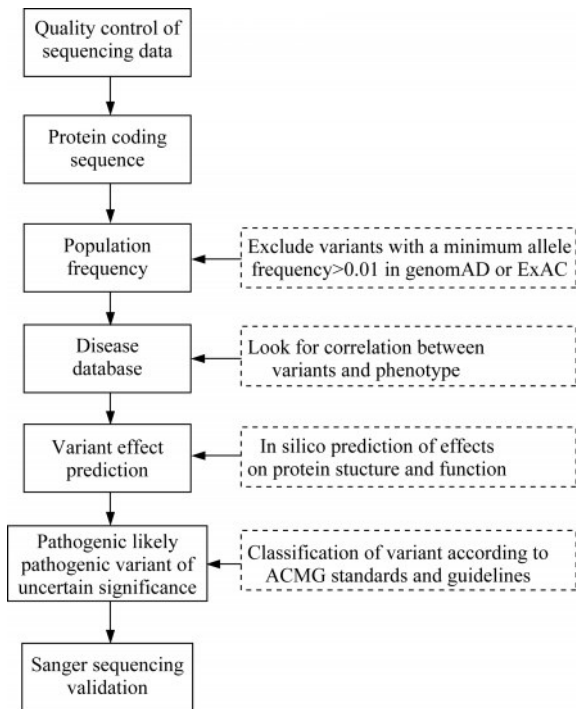


图1 患者全外显子测序及基因变异筛选流程图

Fig 1 Flow chart of whole exome sequencing and variants screening

结 果

本研究共发现6个 *FLNC* 变异(编号为1~6),

表1 携带 *FLNC* 变异的心肌病患者的临床信息Tab 1 Clinical information of cardiomyopathy patients with *FLNC* variation

Number	Diagnosis	Onset age (y)	Diagnostic age (y)	IVST	LV Maximum thickness	LVEF	LVEDd	LVESd	LAd	RA d	MR	TR	Other imaging abnormalities	Arrhythmia	Conduction block
1	RCM	22	40	13	15	64	43	28	53	70	Mild	Mild	NA	AF, AFL	AVB
2	DCM	30	30	10	NA	23	75	65	53	73*59	Moderate	Mild	moderate PH	NA	NA
3	HCM	32	32	17	22	69	47	29	45	Normal	NA	Slight	NA	NA	NA
4	HCM	62	71	14	17	67	44	28	43	Normal	NA	Slight	NA	NA	NA
5	DCM	34	38	9	NA	28	62	51	69	65	Mild	Mild to moderate	CBAV	Persistent AF	AVB
6	HCM	25	25	14	19	65	50	32	43	54	Slight	Mild	PFO	NSVT	NA

IVST: Interventricular septum thickness; LVEDd: Left ventricular end-diastolic diameter; LVESd: Left ventricular end systolic diameter; LAd: Left atrial diameter; RA d: Right atrial diameter; MR: Mitral regurgitation; TR: Tricuspid regurgitation; AF: Atrial fibrillation; AFL: Atrial flutter; AVB: Atrioventricular block; CBAV: Congenital bicuspid aortic valvular; PFO: Patent foramen ovale; NSVT: Non-sustained ventricular tachycardia.

2号 DCM 先证者携带 *FLNC* 的截断变异及 *MYBPC3* 的错义变异(测序峰图及临床资料见图2),因患者母亲没有出现心肌病相关表型,未进行基因检测,无法证实是否为 *FLNC* 的新发变异; *MYBPC3* 错义变异为罕见变异(GnomAD中频率

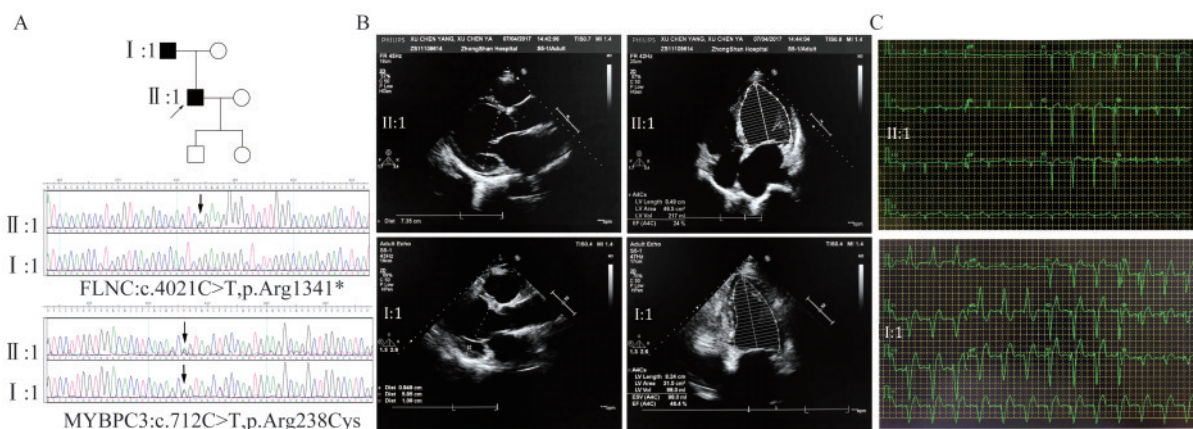
均未见报道,包括 HCM 患者的3个错义变异, DCM 患者的1个无义变异(截断变异)和1个 InDel 变异,RCM 患者的1个错义变异,其中1例 DCM 为家族性,其余均为散发性病例。6名患者均为男性,先证者及携带相同变异的家属详细临床资料见表1,各变异的位点、类型、致病性预测等数据见表2及图2。

1号 RCM 患者,男性,44岁,20年前情绪激动后晕厥,在当地医院诊断为心肌肥厚,但未进一步随访和诊疗,直至4年前频繁出现心悸、活动后气促,呈进行性加重,平地行走50 m以上不能耐受,遂至当地医院检查,ECG示心房扑动和心房颤动伴快速心室率。2017年12月患者就诊于我院,TTE示:左室壁厚度13~22 mm,左室及右室收缩活动减弱,LVEF49%,双房明显增大伴轻度二尖瓣及三尖瓣反流;诊断为非梗阻性 HCM,予抗凝、控制心室率等治疗,症状有所缓解。1年前因频发心悸再次就诊,2019年7月 ECG 示心房扑动,2:1房室传导;TTE示:左右室壁增厚伴左右室壁整体收缩活动减弱(LVEF 50%),双房增大伴轻度二尖瓣及三尖瓣反流;心脏MRI示:符合限制性心肌病改变,心肌淀粉样变待排;进一步行免疫固定电泳,结果呈阴性,最终确诊为 RCM。

为0.000016),预测为可能致病或有害的。15年前出现劳累后胸闷,诊断为 DCM,予卡维地洛、培哚普利等药物治疗,病情平稳,2011年5月随访TTE示:左室显著增大,左室心尖部见丰富海绵状心肌成蜂窝状伴左室壁整体收缩活动减弱,LVEF33%,

表2 患者携带的 *FLNC* 变异信息Tab 2 Information of the *FLNC* variants detected in this study

Number	Variant type	Chromosome position	Variant site	Exon	Protein domain	SIFT	PolyPhen-2	PROVEAN	Mutation Taster	ClinVar
1	Missense	7:128493805	c.6299G>A, p.Arg2133 His	39	ROD2	Tolerate d	Probably damaging	Deleterious	Disease causing	Uncertain significance
2	Nonsense	7:128486411	c.4021C>T, p.Arg1341*	23	ROD1	NA	NA	NA	Disease causing	Pathogenic/Likely pathogenic
3	Missense	7:128493804	c.6298C>T, p.Arg2133 Cys	39	ROD2	Damagi ng	Probably-damaging	Deleterious	Disease causing	Uncertain significance
4	Missense	7:128485264	c.3745G>A, p.Asp1249 Asn	21	ROD1	Tolerate d	Probably-damaging	Deleterious	Disease causing	Uncertain significance
5	Deletion	7:128492903_128492905	c.6026_6028del, p.Glu2009del	37	ROD2	NA	NA	Deleterious	Disease causing	NA
6	Missense	7:128496901	c.7487T>A, p.Val2496 Asp	45	ROD2	Damagi ng	Probably-damaging	Deleterious	Disease causing	NA



A: Black square with and without the arrow in the family tree indicates the proband (II:1) and his father (I:1), separately. The double peaks which the arrows point to in the chromatogram indicate heterozygous variants of *FLNC* and *MYBPC3*. The middle and right graph shows TTE (B) and ECG (C) of the proband (II:1) and his father (I:1) at follow-up.

图2 2号 DCM 患者及其父亲的家系图、测序峰图及临床资料

Fig 2 The family tree, chromatogram and clinical data of DCM 2 and his father

继续药物治疗,2012年至2017年多次随访TTE,LVEF波动于30%~47%,ECG提示Ⅱ度二型房室传导阻滞,2017年11月因上呼吸道感染后出现急性左心衰伴呼吸性代谢性碱中毒,经过抗感染、强心、利尿等治疗,病情仍进一步恶化,2018年1月因心衰、肝性脑病死亡。其父亲携带了相同的*MYBPC3*变异,11年前因反复胸闷气促诊断为DCM,Ⅱ度二型房室传导阻滞(最长R-R间期3.2 s)并行起搏器植入术。2012年TTE示:左房室扩大伴左室整体收缩活动减弱,LVEF31%,右房增大,中度三尖瓣反流;后多次随访TTE心功能无明显恶化,病情平稳。

5号DCM患者20年前体检时发现二叶式主动脉瓣,18年前出现活动后胸闷,于当地诊断为阵发性房颤,左房增大,未系统治疗。10年前胸闷症状明显加重,就诊于我院,诊断为DCM。2010年7月,TTE

示:先天性二叶纵裂式主动脉瓣畸形,轻度主动脉瓣反流,左室增大伴左室壁收缩活动减弱,LVEF35%,双房增大伴轻度二尖瓣及中度三尖瓣反流;ECG示:持续性房颤;于我院行CRT-D术。2018年3月,随访心超示:CRT术后双房及左室扩大,左右室整体收缩活动减弱,LVEF28%,病情平稳。

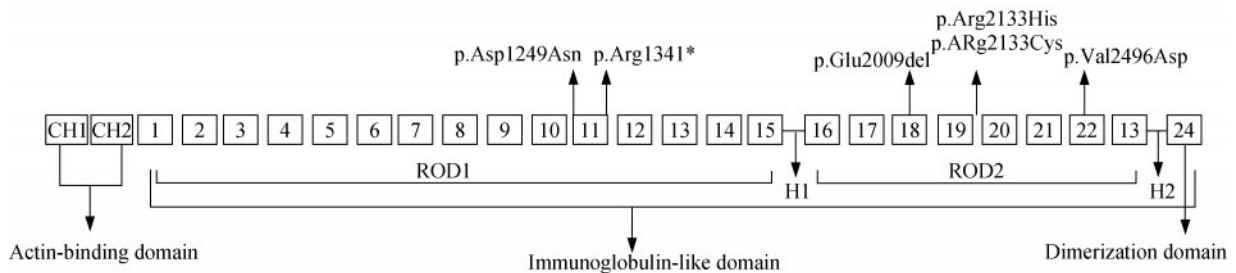
剩余3例HCM患者发病年龄分别为32、62和25岁,室间隔和左室最大厚度分别为17、14、14 mm和22、17、19 mm,3名患者均表现出典型的劳力性呼吸困难和胸痛,就医后诊断为HCM,3人均无左室流出道梗阻,LVEF正常。予美托洛尔治疗,病情均稳定。

讨论

Z盘对于心脏的重要性众所周知,其维持着心

脏正常的机械活动,也参与多种生化途径相关信号的接收和传输,FLNC通过与多个Z盘蛋白相互作用,可以承受肌节上的强收缩力^[4]。FLNC蛋白由3个结构域组成(图3),位于氨基端的肌动蛋白结合结构域由2个钙调蛋白同源结构域组成,连接24个重复串联的免疫球蛋白样结构域,免疫球蛋白样结构域又由ROD1和ROD2两个铰链区及羧基端的二聚化结构域组成,FLNC蛋白形成二聚体后才能与肌动蛋白结合。FLNC蛋白不同结构域及不同类型的致病变异会导致不同的临床表型。ROD2域是丝蛋白C与Z盘蛋白之间相互作用的重要区域,此结构域的错义突变会通过显性负性作用产生异常的蛋白聚体(包含无法正常二聚的FLNC和一些Z盘相关蛋白),蛋白聚体在细胞质中积累导致肌节的排列及功能紊乱,产生HCM和RCM^[5-6];位于肌动

蛋白结合域的错义突变会产生毒性的功能获得,增强肌动蛋白结合活性导致肌病;而整个基因上的截断突变与DCM和ACM有密切关联,其通过无义介导的mRNA降解机制产生基因单倍体不足,导致Z盘增厚紊乱,细胞间黏附减弱,影响横纹肌的机械传导^[7-11]。携带FLNC错义突变的骨骼肌病患者有一小部分存在心脏表型^[12],而FLNC相关心肌病患者罕有骨骼肌受累^[7]。本研究所有患者均无骨骼肌受累的表型,为什么FLNC错义突变相关HCM、RCM患者骨骼肌中无蛋白聚体,现在还难以解释。修饰基因对FLNC表现度的影响、表观遗传学因素等可能共同作用于FLNC突变表型的复杂性,如果能够发现相同突变激活的不同通路,对于寻找潜在的治疗靶点可能存在重要的意义。



The box represents the protein domain of filamin C, CH represents calmodulin homologous domain, and numbers 1-24 represent 24 immunoglobulin-like domains, which are further divided into 3 subdomains: ROD1, ROD2 and dimerization domain.

图3 FLNC的结构域及本研究发现的变异分布

Fig 3 Structure domains and variations distribution of FLNC in our research

以往研究证明FLNC变异在HCM患者中较常见,其与肌节蛋白突变导致的HCM在临床表型及预后方面没有明显差异^[13],本研究中3个HCM患者携带的FLNC错义变异预测为可能致病,但是临床意义未知,因此FLNC变异对于HCM患者的表型影响可能需要谨慎解释。在以往报道的病例中,FLNC相关DCM的恶性程度更高,表现出与心室扩张程度不符的室性心律失常、心源性猝死高风险等特点^[14]。本研究中2例DCM患者表现为发病年龄早,心功能恶化速度快,未观察到恶性室性心律失常;对于多种心肌病、多个基因突变或复合突变的携带者终末期进展、心律失常和预后不良的风险明显增加^[15-17],2号DCM患者同时携带双基因杂合变异,且均预测为可能致病的变异,与仅携带单基因变异的父亲相比,临床表现为发病年龄早,心功能恶化速度快伴随传导系统受累,这也符合之前的研究结果。有不同的研究者在HCM及RCM

患者中发现了相同的错义突变(p.Ser1624Leu),提出携带该突变的家系可能存在HCM和RCM混合的表型^[12,18];本研究中,RCM患者在发病初期仅表现为心肌肥厚,早期诊断为HCM,随着病程进展出现双房扩大,舒张功能明显受限,最终确诊为RCM,3号HCM患者与RCM患者携带的变异碱基位点相邻,导致相同的氨基酸替换,随着年龄增加是否会进展成为RCM尚不明确,我们将对此患者进行定期随访。

本研究对200名汉族不同亚型心肌病患者进行全外显子组测序,讨论了在200例汉族心肌病患者中FLNC基因的变异特点,扩大了心肌病中FLNC基因的变异谱,并进一步探讨了在不同心肌病中FLNC变异的基因型和表型相关性。我们观察到变异类型对于临床特点有决定性作用,错义突变干扰了蛋白质的二聚和折叠会导致HCM、RCM,截断突变会通过单倍体不足导致细胞间黏附减弱,产生发

病年龄早、进展快速的DCM。本研究不足之处在于作为单中心研究纳入的人数较少,且未纳入ACM患者,这种心肌病中FLNC的突变谱及机制需要进一步的挖掘,另外本研究发现的变异需要在更大样本的心肌病患者中进行对比和验证,同时获得更多功能验证实验的证据,以进一步确定其致病性。

作者贡献声明 李雪洁 数据采集,论文撰写。周年伟,孙敏敏,李伟,汪咏蔚,谢惠琳 数据采集。舒先红 论文修订。

利益冲突声明 所有作者均声明不存在利益冲突。

参 考 文 献

- [1] 周年伟,秦胜梅,刘阳,等.全外显子组测序发现一家族性扩张型心肌病致病基因[J].复旦学报(医学版),2018,45(2):164-168.
- [2] ZHOU N, CUI J, ZHAO W, *et al.* A family with danon disease caused by a splice site mutation in lamp2 that generates a truncated protein[J].*Mol Genet Genomic Med*, 2019,7(3):e561.
- [3] 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.
- [4] GONZALEZ-MORALES N, HOLENKA TK, SCHÖCK F. Filamin actin-binding and titin-binding fulfill distinct functions in z-disc cohesion[J].*PLoS Genet*, 2017, 13(7): e1006880.
- [5] VALDÉS-MAS R, GUTIÉRREZ-FERNÁNDEZ A, GÓMEZ J, *et al.* Mutations in filamin c cause a new form of familial hypertrophic cardiomyopathy [J].*Nat Commun*, 2014,5(1):1-9.
- [6] KISELEV A, VAZ R, KNYAZEVA A, *et al.* De novo mutations in flnc leading to early-onset restrictive cardiomyopathy and congenital myopathy[J].*Hum Mutat*, 2018,39(9):1161-1172.
- [7] ORTIZ-GENGA MF, CUENCA S, FERRO MDAL, *et al.* Truncating flnc mutations are associated with high-risk dilated and arrhythmogenic cardiomyopathies[J].*J Am Coll Cardiol*, 2016,68(22):2440-2451.
- [8] BEGAY RL, THARP CA, MARTIN A, *et al.* Flnc gene splice mutations cause dilated cardiomyopathy [J].*JACC Basic Transl Sci*, 2016,1(5):344-359.
- [9] HALL CL, AKHTAR MM, SABATER-MOLINA M, *et al.* Filamin c variants are associated with a distinctive clinical and immunohistochemical arrhythmogenic cardiomyopathy phenotype [J].*Int J Cardiol*, 2020, 307: 101-108.
- [10] BRUN F, GIGLI M, GRAW SL, *et al.* Flnc truncations cause arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy [J].*J Med Genet*, 2020,57(4):254-257.
- [11] BEGAY RL, GRAW SL, SINAGRA G, *et al.* Filamin c truncation mutations are associated with arrhythmogenic dilated cardiomyopathy and changes in the cell-cell adhesion structures [J].*JACC Clin Electrophysiol*, 2018, 4(4):504-514.
- [12] ADER F, DE GROOTE P, RÉANT P, *et al.* Flnc pathogenic variants in patients with cardiomyopathies: prevalence and genotype-phenotype correlations [J].*Clin Genet*, 2019,96(4):317-329.
- [13] 崔颖,王继征,王水云,等. Flnc突变型肥厚型心肌病的基因型与临床表型特点[J].中国循环杂志,2016,31(z1): 21.
- [14] MANGUM KD, FERNS SJ. A novel familial truncating mutation in the filamin c gene associated with cardiac arrhythmias [J].*Eur J Med Genet*, 2019,62(4):282-285.
- [15] HAAS J, FRESE KS, PEIL B, *et al.* Atlas of the clinical genetics of human dilated cardiomyopathy [J].*Eur Heart J*, 2015,36(18):1123-1135.
- [16] MASTROIANNO S, PALUMBO P, CASTELLANA S, *et al.* Double missense mutations in cardiac myosin-binding protein c and myopalladin genes: a case report with diffuse coronary disease, complete atrioventricular block, and progression to dilated cardiomyopathy [J].*Ann Noninvasive Electrocardiol*, 2020,25(3):e12687.
- [17] RONCARATI R, VIVIANI ANSELM C, KRAWITZ P, *et al.* Doubly heterozygous lmna and ttn mutations revealed by exome sequencing in a severe form of dilated cardiomyopathy [J].*Eur J Hum Genet*, 2013,21(10):1105-1111.
- [18] BRODEHL A, FERRIER RA, HAMILTON SJ, *et al.* Mutations in flnc are associated with familial restrictive cardiomyopathy [J].*Hum Mutat*, 2016,37(3):269-279.

(收稿日期:2020-08-24; 编辑:王蔚)