specific characteristics of the basal insulin-rate for pediatric patients on CSII [J]. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2008, 116 (2): 118-122.
[3] LAU Y N, KORULA S, CHAN A K, et al. Analysis of insulin pump settings in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus [J]. Pediatr diabetes, 2016, 17(5): 319-326.
[4] BACHRAN R, BEYER P, KLINKERT C, et al. Basal rates and circadian profiles in continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) differ for preschool children, prepubertal children, adolescents and young adults [J]. Pediatr Diabetes, 2012, 13(1): 1-5.
[5] NICOLAJSEN T, SAMUELSSON A, HANAS R. Insulin doses before and one year after pump start: children have a reversed dawn phenomenon [J]. J Diabetes Sci Technol, 2012, 6(3): 589-594.
[6] SHASHAJ B, SULLI N. Difference in insulin usage patterns with pubertal development in children with type 1 diabetes during transition from multiple daily injections to continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) and through the CSII treatment [J]. Diabetes Technol Ther, 2009, 11(12): 767-774.
[7] CARROLL M F, SCHADE D S. The dawn phenomenon revisited: implications for diabetes therapy [J]. Endocr Pract, 2005, 11 (1): 55-64.
[8] PERRIELLO G, DE FEO P, TORLONE E, et al. Nocturnal spikes of growth hormone secretion cause the dawn phenomenon in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus by decreasing hepatic (and extrahepatic) sensitivity to insulin in the absence of insulin waning [J]. Diabetologia, 1990, 33(1): 52-59.
[9] YAGASAKI H, KOBAYASHI K, SAITOU T, et al. Nocturnal blood glucose and IGFBP-1 changes in type 1 diabetes: differences in the dawn phenomenon between insulin regimens [J]. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2010, 118(3): 195-199.
[10] DIMEGLIO L A, BOYD S R, POTTORFF T M, et al. Preschoolers are not miniature adolescents: a comparison of insulin pump doses in two groups of children with type 1 diabetes mellitus [J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2004, 17(6): 865-870.
[11] LI W, DU S N, SHI M J, et al. Spontaneous and transient predinner hyperglycemia in some patients with diabetes: dusk phenomenon [J]. Medicine, 2016, 95(47): e5440.
[12] CONRAD S C, MCGRATH M T, GITELMAN S E. Transition from multiple daily injections to continuous subcutaneous insulin infusion in type 1 diabetes mellitus [J]. J Pediatr, 2002, 140 (2): 235-240.
[13] SZYPOWSKA A, LIPKA M, BLAZIK M, et al. Age-dependent basal insulin patterns in children with type 1 diabetes treated with continuous subcutaneous insulin infusion [J]. Acta Paediatr, 2009, 98(3): 523-526.
[14] RABBONE I, BOBBIO A, BERGER K, et al. Age-related differences in metabolic response to continuous subcutaneous insulin infusion in pre-pubertal and pubertal children with type 1 diabetes mellitus [J]. J Endocrinol Invest, 2007, 30(6): 477-483.

(编辑:杨丹)
(收稿日期:2019-11-23 修回日期:2020-08-20)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2021.04.004

· 论著 ·

1 例以心脏受累为特点的 *DES* 基因突变鉴定及表型分析

周源,谢利剑,肖婷婷,徐萌,张永为,李艳萍 (上海交通大学附属儿童医院,上海市儿童医院,上海 200062)

[摘要]**目的**:分析 1 例以心脏受累为特点的 *DES* 基因突变病例的临床表型及突变位点。**方法**:收集 1 例在我院就诊并通过全外显子测序(WES)显示存在 *DES* 基因 c.1360C>T 突变,以严重心律失常、心肌病变为特点的患儿及其家系成员的临床资料。采集家系外周血,行 Sanger 测序鉴定可能致病的基因突变,通过生物信息学分析,预测突变的有害性。**结果**:Sanger 测序验证了 WES 结果,患儿存在该位点杂合突变,但其父母不携带该突变,属于新发突变。突变使 *DES* 基因第 454 位的在不同物种间呈高度保守的精氨酸突变为色氨酸,预测软件提示该突变有害。通过表型分析,患儿存在双心房巨大,左室射血分数减低,接受了心脏永久起搏器植入。患儿心功能异常很可能是 *DES* 基因突变所致。该位点突变在中国属首次报道。**结论**:*DES* 基因 c.1360C>T 突变很可能是患儿的致病突变。*DES* 基因突变通常导致严重的心脏表型,病死率较高,预后较差。

[关键词]*DES* 因基;基因突变;心肌病
[中图分类号]R725.4 [文献标识码]A [文章编号]1672-108X(2021)04-0011-06

Identification and Phenotypic Analysis of One Case of *DES* Gene Mutation Characterized by Cardiac Involvement

Zhou Yuan, Xie Lijian, Xiao Tingting, Xu Meng, Zhang Yongwei, Li Yanping (*Children's Hospital of Shanghai Jiaotong University, Children's Hospital of Shanghai, Shanghai* 200062, *China*)

基金项目:上海交大医工交叉重点项目,编号 YG2016ZD05、ZH2018ZDA26;上海市科学技术委员会科研计划项目,编号 18411965800。
作者简介:周源(1994.02-),女,硕士,主要从事儿童遗传性心肌病研究,E-mail: 489643150@qq.com。
通讯作者:谢利剑(1976.08-),男,博士,主任医师,主要从事儿童心血管疾病研究,E-mail: naijileix@aliyun.com。

[**Abstract**] **Objective**: To analyze the clinical phenotype and mutation site in a case of *DES* gene mutation characterized by cardiac involvement. **Methods**: The clinical data of a child with severe arrhythmia and cardiomyopathy and the family members were collected, the whole exome sequencing (WES) showed that there was a c. 1360C>T mutation in *DES* gene and was characterized by severe arrhythmia and cardiomyopathy. Peripheral blood of the family was collected and Sanger sequencing was performed to identify the possible pathogenic gene mutations, and the harmfulness of the mutations was predicted through bioinformatics analysis. **Results**: WES results were confirmed by Sanger sequencing. The child had heterozygous mutation at this site, but the parents did not carry the mutation, which was a de novo mutation. The mutation of *DES* 454 resulted in a highly conserved arginine mutation to tryptophan in different species, and the prediction software suggested that the mutation was harmful. Based on the analysis of phenotype, the child had large atria and reduced left ventricular ejection fraction, and then received permanent cardiac pacemaker implantation. The abnormal cardiac function was probably induced by the mutation of *DES* gene. This mutation was first reported in China. **Conclusion**: The mutation of *DES* c. 1360C>T is probably the pathogenic mutation of children. Mutations in *DES* gene usually lead to severe cardiac phenotype, higher fatality rate and poor prognosis.

[**Keywords**] *DES* gene; gene mutation; cardiomyopathy

DES 基因编码的结蛋白(Desmin)是一种在心脏、骨骼肌和平滑肌组织中表达的肌肉特异性中间丝蛋白[1]。Desmin 与其他中间丝蛋白相互作用,形成胞浆内网络,维持细胞收缩装置和细胞其他结构元件之间的空间关系,并负责细胞与细胞、细胞与基底膜的连接;Desmin 负责肌节的组成、装配和信号传导等,协调机械力的传递,维持肌节收缩的稳定性[2]。*DES* 基因突变呈家族性或散发性,多为常染色体显性或隐性遗传[3]。目前已发现 *DES* 基因的各种突变类型包括点突变、插入突变、较小的缺失突变和较大的外显子跳过缺失突变[1]。Desmin 突变在 1980 年由 Edstron 首次报道[4]。*DES* 基因突变可造成 Desmin 在肌细胞胞浆内聚集,常与心脏受累和骨骼肌病变有关。超过 70% 的致病 *DES* 基因突变表现为心脏受累,可与任何形式的心肌病相关,主要表现为扩张型心肌病[2,5]或限制型心肌病(dilated cardiomyopathy, RCM)[6-7],也有肥厚型心肌病(hypertrophic cardiomyopathy, HCM)[8]、心律失常性心肌病[9-10]的报道,常伴有传导阻滞,严重者甚至出现心力衰竭和心源性猝死。在扩张型心肌病中 *DES* 基因突变的发生率在 1%~2%[11]。本研究拟对 1 例在我院治疗并通过全外显子测序(whole-exome sequencing, WES)提示携带 *DES* 基因突变并以心脏受累为主要表现的中国患儿进行 Sanger 测序,以进一步鉴定基因突变,对突变位点行有害性预测,并对其表型进行相关分析。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究对象为 1 例中国汉族 12 岁的男性患儿及其家系。患儿入院前 3 个月有暴发性心肌炎、心力衰竭、心源性休克、阿斯综合征、Ⅲ度房室传导阻滞、双下肢静脉血栓、肺炎、肝功能损害、多浆膜腔积液病史,并接受了永久心脏起搏器植入治疗。本次因“安装起搏器术后 1 个月余,随访发现多浆膜腔积液较前增多,髂外静脉血栓较前扩大”来我院就诊,住院期间完善 WES 提示 *DES* 基因 c. 1360C>T(p. Arg454Trp)杂合突变,既往无高血压、冠心病及糖尿病史,患儿住院接受了相关药物治疗。出院后定期门诊随访。

1.2 方法

1.2.1 资料收集 收集家系详细临床资料,包括病史采集、体格检查、实验室检查、心电图、超声心动图等检查的结果。本研究经过上海市儿童医院伦理委员会批准(伦理号 2019R002-F01),所有研究对象签署知情同意书。

1.2.2 生物信息学分析 在人类基因组变异协会(HGVS)标准基础上与参考基因组 NCBI Genome 比对,并综合人群频率数据库 ExAC、千人基因组(1 000 genomes project)、致病性数据库(ClinVar、OMIM)等进行注释。通过 NCBI Homologene 对突变位点在不同物种间进行氨基酸序列同源性比对。使用 SIFT、Polyphen2、Mutation Taster、Mutation Assessor 等软件对候选基因的致病性进行预测,评估突变致病性。

1.2.3 Sanger 测序 对患儿及其父母相关突变所在区域进行 PCR 扩增。在 NCBI 网站下载 *DES* 基因 DNA 全序列(NM_001927.3, Gene ID:1674),采用 Primer5 软件设计聚合酶链式反应(PCR)引物,由上海生工生物工程有限公司合成;利用 PCR 试剂盒(天根生化科技有限公司)扩增。引物序列为 F:5'-CTGGGCTGAAGGAAAGGTGTT-3', R:5'-ATCTCTCTTGCCCCACTAGC-3'。PCR 反应条件:96 ℃预变性 5 min,95 ℃变性 45 s,60 ℃退火 45 s,72 ℃延伸 60 s,经过 30 个循环,最后 72 ℃延伸 7 min。PCR 产物纯化、利用 ABI 3730XL 全自动 DNA 测序仪上机,采用正向测序,与标准序列对比分析基因序列,以进一步验证突变基因。

2 结果

2.1 患儿临床资料

患儿存在严重的心律失常和心肌病变,没有骨骼肌活动障碍的表现。患儿入院前 3 个月出现暴发性心肌炎、心力衰竭、心源性休克、阿斯综合征、Ⅲ度房室传导阻滞,在外院治疗并接受了心脏起搏器植入。入我院后完善相关检查,实验室检查提示:N 末端脑钠肽(BNP)9 618.19 pg/mL,肌酸激酶同工酶(CK-MB)27 IU/L,肌酸激酶(CK)184 IU/L。心电图(图 1)提示:VVI 起搏器

带动良好，可见房室逆转。超声心动图（图 2）提示：双房巨大，心包积液，左心室收缩功能减低（EF 55%），下腔静脉及肝静脉增宽，房间隔缺损（0.23 cm）。胸部超声提示：双侧胸腔少量积液。腹部超声提示：瘀血肝，腹腔积液。腹部大血管超声未见异常。WES 结果提示筛查出 1 个致病基因，为 *DES*（NM_001927.3），患儿携带 *DES* 基因 c.1360C>T 杂合突变。患儿出院后 9 个月，我院门诊复查超声心动图提示（图 2）：双房增大，房间隔缺损（0.2 cm），心包积液较前明显吸收，下腔静脉及肝静脉增宽，左心收缩功能正常（EF 68%）。

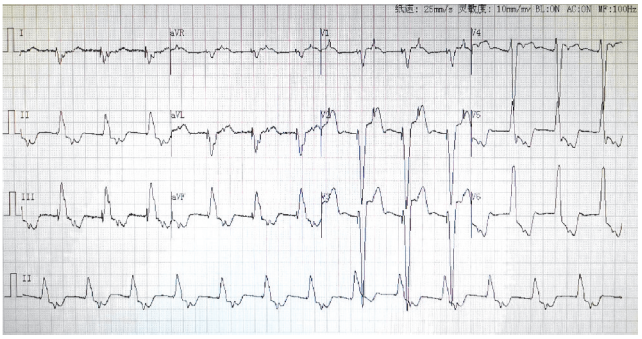
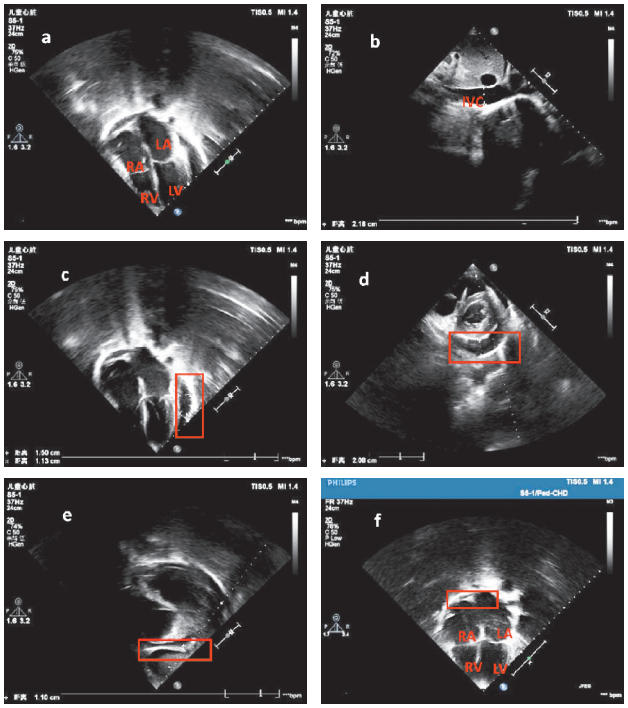


图 1　患儿心电图

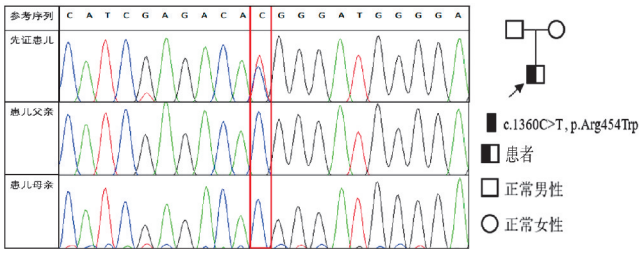


a～e 为入院时检查；f 为治疗后 9 个月复查

图 2　患儿超声心动图

2.2　致病基因鉴定

通过 Sanger 测序进一步证实突变，患儿携带 *DES* 基因 c.1360C>T 杂合突变，并行家系遗传筛查，其父母均无突变，并否认家族心脏病史（家系遗传图见图 3）。该突变导致精氨酸突变为色氨酸，通过 NCBI Homologene 对 *DES* 基因 454 位点氨基酸的对比，发现该位点在不同物种之间有高度保守性（图 4）。根据 OMIM 数据库、ClinVar 数据库和临床表型分析，认为该基因突变与患者的临床表型有关联。该患儿携带的 *DES* 基因 c.1360C>T（p.R454W）突变在 ExAC 数据库、OMIM 数据库、千人基因组数据库均无人群频率报道，ClinVar 数据库显示既往有该突变位点报道（表 1），临床意义为致病/可能致病。通过 PolyPhen2、SIFT、Mutation Taster 软件进行 *DES* 基因 c.1360C>T（p.R454W）突变的有害性预测，结果均提示有害或致病。



注：蓝色代表胞嘧啶脱氧核糖核酸（C）；绿色代表腺嘌呤脱氧核糖核酸（A）；红色代表胸腺嘧啶脱氧核糖核酸（T）；黑色代表鸟嘌呤脱氧核糖核酸（G）；双红线间为突变位点，患儿父母均显示蓝色波峰（C），患儿该位点显示红色主峰下出现蓝色套峰

图 3　患儿家系的 Sanger 测序图

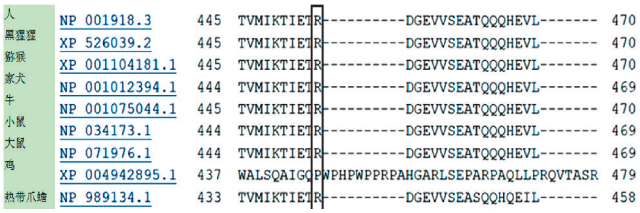


图 4　*DES* 基因第 454 突变位点在不同物种的氨基酸同源性序列比对结果

3　讨论

DES 基因位于 2q35 染色体上，共有 9 个外显子，在脊椎动物中高度保守。*DES* 基因突变常造成肌肉病变，且具有显著临床异质性。骨骼肌受累表现为肌肉无力，从四肢远端肌肉开始，逐渐扩展到躯干、颈部屈肌、面部。也可出现肠道消化不良、假性肠梗阻等胃肠平滑肌受累症状，严重者可出现呼吸肌受累。患者的发病年龄和病程进展速度差异很大，可在任何年龄出现症状，通常在 30 岁左右发病[12]。经研究，心肌中的 Desmin 蛋白比骨骼肌更丰富，是浦肯野纤维的主要组成部分。浦肯野纤维是一种特殊的心肌传导系统，在心脏收缩中起协调作用。超过 20% 的 *DES* 基因突变患者表现为孤立的心脏症状，不涉及骨骼肌[5]。Li Z 等[13]用小鼠模型敲除 Desmin 发现，*DES*$^{-/-}$ 小鼠没有影响发育，但成年小鼠的骨骼肌、平滑肌、心肌出现无组织、肿胀、纤维紊乱的不同形态异常及功能缺陷，说明 Desmin 对肌肉的分化并非必需，但对组织完整性的维持与增强必不可少。Desmin 缺失造成的肌肉结构破坏，包括肌原纤维横向排列的丢失、肌原纤维锚定对肌膜的扰动、线粒体数量和组织的异常、细胞核形状和位置的丢失，最终导致涉及心脏、骨骼和平滑肌的多系统疾病[3]。

表 1　*DES* 基因 c. 1360C>T(p. R454W)突变报道情况及临床表现

第一作者	关系	临床表现	治疗及预后	类型	其他突变
Bär H,2007[14]	本人	骨骼肌受累,肌无力,发声困难;肥厚型心肌病	25 岁心脏移植,死亡	杂合	Tilin p. Q74K
Otten E,2010[10]	哥哥	头晕;AVB,EF 减低;心内膜活检:轻度肥厚型心肌病,广泛纤维化	19 岁起搏器植入,27 岁死亡	杂合	无
	妹妹	易疲劳;AVB,EF 减低;心内膜活检:轻度肥厚型心肌病,广泛纤维化	18 岁起搏器植入,28 岁死亡	杂合	无
	父亲	疲劳,呼吸困难;AVB;尸检:心脏严重扩张,广泛纤维化,心肌组织减少	21 岁起搏器植入,31 岁死亡	不详	无
Vattemi G,2011[15]	本人	不详;左束支传导阻滞	不详	不详	无
Weihl C C,2015[16]	哥哥	骨骼肌受累,行走困难;双心房扩大,EF 减低;完全性房室传导阻滞	39 岁起搏器植入	杂合	无
	妹妹	骨骼肌受累,易跌倒,爬楼困难;完全性房室传导阻滞	36 岁起搏器植入	杂合	无

Desmin 蛋白的分子结构由三部分组成,包括一个 α 螺旋卷曲杆域的中央区和两侧非螺旋的氨基头端和羧基尾端,中央杆区(1A、1B、2A、2B)被 3 个短多肽打断[17]。经研究,2B 区域的突变可能在 Desmin 二聚体之间的螺旋内和螺旋间的离子桥上产生一个关键的断裂,因改变了 Desmin 二聚体和低聚体组装及其与膜蛋白的连接而致病,也是报道突变最多的区域[9]。1A 区域突变不影响纤维网络的形成,但可造成功能障碍。1B 区域突变较为罕见[2]。非螺旋尾区缺乏七肽重复模式,主要参与 Desmin 与其他细胞骨架蛋白的相互作用,建立胞质中间丝网络[9]。大部分尾部区域的突变看似没有破坏细胞骨架结蛋白网络的形成,但足以造成功能障碍[11]。头部和尾部区突变主要发生在孤立的心脏病表型患者中[12]。

本研究发现 1 例位于 *DES* 基因尾部区域突变的患者,表现出严重的心脏表型。本例患儿在住院期间通过 WES 检查发现携带 *DES* 基因 c. 1360C>T(p. Arg454Trp)杂合突变。该位点位于 *DES* 基因尾部的 8 号外显子上。为证实该突变,进一步行 Sanger 测序,证实了 *DES* 基因第 1 360 位的胞嘧啶突变为胸腺嘧啶,导致第 454 位的精氨酸(Arg,R)被色氨酸(Trp,W)取代。通过对患儿父母的遗传筛查均未发现检测出突变基因,故本例患儿为新发变异,属散发性病例。这也不能够排除后天环境因素的影响。通过氨基酸同源性序列比对发现,*DES* 基因的第 454 位氨基酸残基在不同物种间存在高度保守性。查询 ExAC 数据库、OMIM 数据库、千人基因组数据库均无人群频率报道,说明该突变罕见。ClinVar 数据库显示既往有该位点突变报道,突变意义为致病或可能致病。经过 PolyPhen2、SIFT、Mutation Taster 等软件预测显示该位点突变很可能是有害变异,说明 c. 1360C>T 突变很可能会影响 *DES* 基因表达和蛋白质的功能。本例患儿主要表现为双心房巨大、心包积液、左心室收缩功能减低(EF 55%),既往心电图提示存在Ⅲ度房室传导阻滞,并接受了永久起搏器植入。实验室检查提示该患儿 CK-MB 轻度升高,CK 属正常范围,因目前暂未出现活动障碍、骨骼肌异常和远端肌力改变等表现,故住院期间未进行肌肉活检、肌电图检查。因患儿存在心功能异常,BNP 异常升高,同时因存在多浆膜腔积液、双下肢静脉血栓形成和支气管肺炎,在住院期间予美罗培南抗感染、磷酸肌酸钠联合辅酶 Q_{10} 营养心肌、复方甘草酸苷(美能)护肝、呋塞米联合螺内酯利尿、阿司匹林抗血小板聚集等对症综合治疗,并完善基因检测。经过治疗,患儿病情可,无不适后予出院。出院后继续抗凝、利尿、保心、保肝等对症治疗,定期门诊随访及复查,9 个月后复查心脏 B 超提示心包积液明显减少,左心收缩功能已达正常。

既往已有 *DES* 基因 c. 1360C>T(p. Arg454Trp)突变的相关病例报道与机制研究。2007 年,*DES* p. R454W 突变首次在 1 例因肥厚型心肌病(HCM)而出现运动不耐受和呼吸急促的 15 岁男性患者身上被发现,该患者同时携带了条件致病性的 Tilin p. Q74K 基因突变,最后接受了心脏移植。通过体外组装方案发现,当突变体与野生型 DESmin 蛋白共配时,形成的混合纤维存在固有的不亲和性[14]。Otten E 等[10]在以房室传导阻滞(atrioventricular block,AVB)为主要表现的严重双心室心肌病、不伴有骨骼肌表现的一对兄妹及其父亲身上也发现了 *DES* p. R454W 突变,均在 20 岁左右接受了心脏起搏器植入,但因进行性的呼吸困难和心力衰竭,患者均在 30 岁前后出现死亡。Vattemi G 等[15]对 21 例肌原纤维性肌病的患者进行临床、形态学和遗传学研究,发现其中 17 例出现肌无力表现,接受心脏评估的 10 例患者中,7 例出现了心脏表型异常。经基因诊断发现,其中有一对兄弟分别携带 *DES* 基因 p. S7F 和 p. R454W 突变。Bär H 等[18]进行震荡剪切试验和高频挤压流测量研究发现,R454W 突变不同于尾部其他位点突变,R454W 不能形成正常大小的纤维网络,而尾部其他突变体(如 T442I、K449T、S460I、I451M)与野生型 Desmin 相比,纤维网络大小和纤维硬度值在相同范围,只是在纤维应变张力上出现了明显降低,造成非仿射网络形变,表明 *DES* 基因尾部突变影响纤维内部结构和纤维间相互吸引作用,对纤维应变张力产生影响。近年,Weihl C C 等[16]在一家系中发现,*DES* p. R454W 位点突变,先证者表现为四肢远端肌力减弱,心脏射血分数减低(EF 40%),双房肥大和传导阻滞。通过对患者肌肉组织活检发现 Desmin 的内含物与自噬空泡病理相同,提出 Desmin 蛋白的集聚可能激活了自噬系统,自噬功能及功能障碍可能是造成其发病的重要介质,也可能是一个治疗靶点。此外,Brodehl A 等[5]在一家系中发现,携带 *DES* p. L136P 突变的先证者有心脏表型,该突变所致的临床表现也未累及骨骼肌,并提出这可能是由于受损的

骨骼肌中存在卫星细胞,帮助了骨骼肌的更新修复,而哺乳动物心脏组织再生能力较低,以及心肌细胞与骨骼肌细胞间的结构差异,故导致 *DES* 突变对心肌和骨骼肌产生了不同程度的影响。Jurcuţ R O 等[19]报道了 1 例携带 *DES* c. 1297C>A p. (Pro433Thr)突变的 25 岁女性患者,临床特征为伴有轻度骨骼肌病变的严重限制型心肌病。该突变位点在基因中的位置与本研究位点相近,都属于 *DES* 基因尾部突变。患者从 20 岁起有反复晕厥病史,先后出现Ⅲ度房室传导阻滞、限制型心肌病(RCM)的心脏受累表现,接受了起搏器治疗,在初次出现心脏表型的 5 年后才出现轻度肌无力的骨骼肌受累,五年间检测指标发现肌酸激酶(CK)轻度进行性升高。

结合本例和既往相关报道可见,*DES* c. 1360C>T (p. R454W)突变造成的心脏表型存在临床异质性,表型通常较严重,发病年龄较早,心脏不良事件发生率高,预后差,部分病例可不伴有骨骼肌的受累。在既往报道中,*DES* p. R454W 突变多为家族遗传。本例否认相关家族史,其父母通过 WES 未检测出携带相同突变,因此出现了偶发性突变。且本例患儿发病年龄为 12 岁,早于既往已报道的病例。

DES 基因突变可导致 AVB,大多数出现 AVB 的患者同时合并临床表现明显的肌病,但也有仅表现为 RCM、AVB 但无周围肌损害症状的 *DES* 突变患者的病例报道,但Ⅲ度房室传导阻滞也可能是疾病的最初表现[20-21]。本例患儿存在Ⅲ度房室传导阻滞,在外院接受起搏器植入前确诊过暴发性心肌炎,故存在暴发性心肌炎加重了 *DES* 基因突变所致 AVB 及其他心肌病变程度的可能,目前暂无 *DES* 基因突变与暴发性心肌炎的相关研究报道。此外,该患儿仅出现心肌受累表现,可能处于疾病进展的初期,心脏表型先于肌病出现的可能性不能排除。在经过保心、利尿、抗凝等对症治疗后,复查心脏彩超提示心包积液吸收明显,左心收缩功能达到正常,但双心房的扩张并没有显著改善,可能存在心肌重构,已造成不可逆的损害。至于将来是否会出现病情进展或伴有骨骼肌病变,还需长期随访观察,定期监测 BNP、CK、CK-MB 等指标变化。

总之,*DES* 基因突变所致的疾病以表型各异的心肌病变为主要表现之一。当存在严重心律失常、心肌病表现时,应建议患者完善基因检测,明确病因、遗传方式及遗传因素,有助于早期干预和治疗,延缓疾病进展,同时对相关家系成员进行早期筛查,告知注意相关疾病的预防,对突变携带者起到预警作用,定期检查以早期识别疾病,也可给予家族遗传咨询,做到风险规避。

参考文献:

[1] GOLDFARB L G, OLIVÉ M, VICART P, et al. Intermediate filament diseases: desminopathy [J]. Adv Exp Med Biol, 2008 (642): 131-164.

[2] YU R, LIU L, CHEN C, et al. Exome sequencing identifies a novel *DES* mutation (R227C) in a Chinese dilated cardiomyopathy family [J]. Cardiology, 2017, 137(2): 78-82.

[3] PARK K Y, DALAKAS M C, SEMINO-MORA C, et al. Sporadic cardiac and skeletal myopathy caused by a de novo desmin mutation [J]. Clin Genet, 2000, 57(6): 423-429.

[4] 王晔, 何祥, 郑惠民. 结蛋白肌病[J]. 中华神经科杂志, 2001, 34(2): 111-113.

[5] BRODEHL A, DIEDING M, BIERE N, et al. Functional characterization of the novel *DES* mutation p. L136P associated with dilated cardiomyopathy reveals a dominant filament assembly defect [J]. J Mol Cell Cardiol, 2016(91): 207-214.

[6] ARBUSTINI E, PASOTTI M, PILOTTO A, et al. Desmin accumulation restrictive cardiomyopathy and atrioventricular block associated with desmin gene defects [J]. Eur J Heart Fail, 2006, 8(5): 477-483.

[7] VRABIE A, GOLDFARB L G, SHATUNOV A, et al. The enlarging spectrum of desminopathies: new morphological findings, eastward geographic spread, novel exon 3 desmin mutation [J]. Acta Neuropathol, 2005, 109(4): 411-417.

[8] CHEN Y, BARAJAS-MARTINEZ H, ZHU D, et al. Novel trigenic CACNA1C/DES/MYPN mutations in a family of hypertrophic cardiomyopathy with early repolarization and short QT syndrome [J]. J Transl Med, 2017, 15(1): 78.

[9] BERMÚDEZ-JIMÉNEZ F J, CARRIEL V, BRODEHL A, et al. Novel desmin mutation p. Glu401Asp impairs filament formation, disrupts cell membrane integrity, and causes severe arrhythmogenic left ventricular cardiomyopathy/dysplasia [J]. Circulation, 2018, 137(15): 1595-1610.

[10] OTTEN E, ASIMAKI A, MAASS A, et al. Desmin mutations as a cause of right ventricular heart failure affect the intercalated disks [J]. Heart rhythm, 2010, 7(8): 1058-1064.

[11] TAYLOR M R, SLAVOV D, KU L, et al. Prevalence of desmin mutations in dilated cardiomyopathy [J]. Circulation, 2007, 115(10): 1244-1251.

[12] VAN SPAENDONCK-ZWARTS K Y, VAN HESSEM L, JONGBLOED J D, et al. Desmin-related myopathy [J]. Clin Genet, 2011, 80(4): 354-366.

[13] LI Z, COLUCCI-GUYON E, PINÇON-RAYMOND M, et al. Cardiovascular lesions and skeletal myopathy in mice lacking desmin [J]. Dev Biol, 1996, 175(2): 362-366.

[14] BÄR H, GOUDEAU B, WÄLDE S, et al. Conspicuous involvement of desmin tail mutations in diverse cardiac and skeletal myopathies [J]. Hum Mutat, 2007, 28(4): 374-386.

[15] VATTEMI G, NERI M, PIFFER S, et al. Clinical, morphological and genetic studies in a cohort of 21 patients with myofibrillar myopathy [J]. Acta Myol, 2011, 30(2): 121-126.

[16] WEIHL C C, IYADURAI S, BALOH R H, et al. Autophagic vacuolar pathology in desminopathies [J]. Neuromuscular Disord, 2015, 25(3): 199-206.

[17] LEVIN J, BULST S, THIRION C, et al. Divergent molecular effects of desmin mutations on protein assembly in myofibrillar myopathy [J]. J Neuropath Exp Neur, 2010, 69(4): 415-424.

[18] BÄR H, SCHOPFERER M, SHARMA S, et al. Mutations in desmin's carboxy-terminal "tail" domain severely modify

filament and network mechanics [J]. J Mol Biol, 2010, 397(5): 1188-1198.
[19] JURCUŢ R O, BASTIAN A E, MILITARU S, et al. Discovery of a new mutation in the desmin gene in a young patient with cardiomyopathy and muscular weakness [J]. Rom J Morphol Embryol, 2017, 58(1): 225-230.
[20] KATSOURAS C S, MICHALIS L K, GOUDEVENOS J A. Desmin-storage disease and third degree atrioventricular block [J]. Int J Cardiol, 2000, 72(2): 195-196.
[21] ARBUSTINI E, MORBINI P, GRASSO M, et al. Restrictive cardiomyopathy, atrioventricular block and mild to subclinical myopathy in patients with desmin-immunoreactive material deposits [J]. J Am Coll Cardiol, 1998, 31(3): 645-653.

（编辑：刘雄志）

（收稿日期：2020-01-11　修回日期：2020-02-20）

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2021.04.005

· 论著 ·

左乙拉西坦治疗新生儿难治性惊厥的临床疗效及影响预后的相关因素

苏丽娜[1]，李文琳[1]，陈彩华[1]，杜积昌[2]（1.海南省妇女儿童医学中心，海南海口　570100；2.海南现代妇女儿童医院，海南海口　571100）

[摘要]**目的**：探讨左乙拉西坦治疗新生儿难治性惊厥的临床疗效及影响预后的相关因素。**方法**：选取 2016 年 4 月至 2018 年 3 月海南省妇女儿童医学中心收治的惊厥新生儿 80 例，分析左乙拉西坦治疗新生儿难治性惊厥的临床疗效，将治疗有效患儿纳入预后良好组（$n=62$），治疗无效患儿纳入预后不良组（$n=18$），通过 Logistic 多元回归分析新生儿难治性惊厥预后的相关因素。**结果**：随访至 1 岁，80 例患儿中治疗无效 18 例，有效 3 例，显效 10 例，完全控制 49 例，总有效率 77.5%。随访过程中未发生不良反应。预后良好组及预后不良组患儿惊厥发作持续时间≥15 min、脑电图重度异常、脑结构发育异常、先天性代谢性疾病、惊厥家族史及惊厥每日发作频率比较差异有统计学意义（$P<0.05$）。Logistic 多元回归分析显示，脑结构发育异常及惊厥每日发作均为影响新生儿难治性惊厥预后的独立危险因素（$P<0.05$）。**结论**：左乙拉西坦治疗新生儿难治性惊厥具有较高的安全性。脑电图重度异常及惊厥每日发作均为影响新生儿难治性惊厥预后的独立危险因素，脑电图可作为临床判断惊厥预后情况的参考指标。

[关键词]左乙拉西坦；难治性惊厥；新生儿；预后因素；Logistic 多元回归分析
[中图分类号]R722.1　　[文献标识码]A　　[文章编号]1672-108X(2021)04-0016-04

Clinical Efficacy of Levetiracetam in the Treatment of Neonatal Refractory Convulsions and Influencing Factors of Prognosis

Su Lina[1], Li Wenlin[1], Chen Caihua[1], Du Jichang[2] (1. *Hainan Women and Children's Medical Center, Hainan Haikou* 570100, *China*; 2. *Hainan Modern Hospital for Women and Children, Hainan Haikou* 571100, *China*)

[**Abstract**] **Objective**: To probe into the clinical efficacy of levetiracetam in the treatment of neonatal refractory convulsions and influencing factors of prognosis. **Methods**: Totally 80 neonates with convulsions admitted into Hainan Women and Children's Medical Center from Apr. 2016 to Mar. 2018 were extracted. The clinical efficacy of levetiracetam in the treatment of neonatal refractory convulsions was analyzed. The children with effective treatment were enrolled in the good prognosis group ($n=62$), while the children with ineffective treatment were included in the poor prognosis group ($n=18$). Logistic multiple regression was used to analyze the influencing factors of prognosis of neonatal refractory convulsions. **Results**: Eighty children were followed up to one year old, of which 18 cases were ineffective, 3 cases were effective, 10 cases were markedly effective, 49 cases were completely controlled, and the total effective rate was 77.5%. No adverse drug reactions occurred during the follow-up. There were statistically significant differences between the good prognosis group and the poor prognosis group in the duration of convulsions ≥15 min, severe abnormalities in EEG, abnormal brain structure development, congenital metabolic diseases, family history of convulsions and daily seizures ($P<0.05$). Logistic multiple regression analysis showed that abnormal brain structure and daily seizures were independent risk factors for the prognosis of neonatal refractory convulsions ($P<0.05$). **Conclusion**: Levetiracetam has higher safety in the treatment of neonatal refractory convulsions. Severe abnormalities in EEG and daily seizures are independent risk factors that affect neonatal refractory convulsions. EEG can be used as a reference indicator for clinical diagnosis of prognosis.

[**Keywords**] levetiracetam; refractory convulsions; neonate; prognostic factors; Logistic multiple regression analysis

作者简介：苏丽娜（1983.11-），女，大学本科，主治医师，主要从事儿科临床工作，E-mail：2189001843@qq.com。