电子、语音版

·综述·

Emery-Dreifuss肌营养不良心脏损害的相关研究进展

何文帅[1,2]，王恒和[1,2]
1. 天津中医药大学第一附属医院，天津 300381
2. 国家中医针灸临床医学研究中心，天津 300381

摘　要：Emery-Dreifuss肌营养不良（EDMD）是由核膜蛋白编码基因缺失引起的遗传性肌营养不良，发病率极低，约为0.39/10万。其遗传方式大部分为X性连锁隐性遗传和常染色体显性遗传，少数为常染色体隐性遗传。其基因特异性导致本病亚型众多，不同亚型之间临床表现各异，但通常表现为肌肉萎缩、关节挛缩和心脏疾病的三联征。心脏受累在患者中普遍存在且伴随疾病始终。心脏疾病主要表现为室上性心律失常、室性心律失常、传导缺陷及心肌病。左心室功能障碍引起的心力衰竭和猝死是导致该病死亡的重要原因。心脏损害的存在致使该病导致的缺血性脑卒中风险骤增。目前，对于EDMD的治疗方案进行多种研究探索，发现了许多研究方向，但这些治疗方案的探索仍无明确进展，需进一步临床研究。　[国际神经病学神经外科学杂志, 2024, 51(6): 82-87]

关键词：肌营养不良；临床表现；基因分型

中图分类号：R746.2　　**DOI**:10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2024.06.012

Research advances in cardiac damage in Emery-Dreifuss muscular dystrophy

HE Wenshuai[1,2], *WANG Henghe*[1,2]
1. First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300381, China
2. National Clinical Research Center for Chinese Medicine Acupuncture and Moxibustion, Tianjin 300381, China
Corresponding author: WANG Henghe, Email: henghewang@126.com

Abstract: Emery-Dreifuss muscular dystrophy (EDMD) is a type of inherited muscular dystrophy caused by the deletion of the nuclear membrane protein-coding gene, with an extremely low incidence rate of about 0.39/100 000. The common inheritance patterns of this disease include X-linked recessive inheritance and autosomal dominant inheritance, and autosomal recessive inheritance is observed in a few cases. Due to its genetic specificity, there are many subtypes of this disease, and diverse clinical manifestations are observed between different subtypes, with the common manifestation of a triad of muscular atrophy, joint contracture, and heart disease. Cardiac involvement is commonly observed in patients and runs through the whole course of the disease. The main manifestations of heart disease include supraventricular arrhythmia, ventricular arrhythmia, conduction defect, and cardiomyopathy. Heart failure and sudden death caused by left ventricular dysfunction are important causes of death, and the presence of heart damage causes a significant increase in the risk of ischemic stroke. At present, a large number of studies and explorations have been conducted on the treatment of EDMD, which has identified various research directions, but no progress has been made in the exploration of these treatment regimens, and further clinical studies are needed.

[Journal of International Neurology and Neurosurgery, 2024, 51(6): 82–87]

Keywords: muscular dystrophy; clinical manifestations; genotyping

收稿日期：2024-03-21；**修回日期：**2024-11-14

作者简介：何文帅（1999—），女，研究生在读，主要从事中西医结合防治心血管疾病的研究。Email：488475732@qq.com。
通信作者：王恒和（1970—），男，博士，主任医师，硕士生导师，主要从事中西医结合防治心血管病的研究。Email：henghewang@126.com。

Emery-Dreifuss肌营养不良(Emery-Dreifuss muscular dystrophy, EDMD)是进行性肌营养不良中发病率极低的一种类型。EDMD遗传方式为X性连锁隐性遗传和常染色体显性遗传,少数表现为常染色体隐性遗传。在常染色体显性及隐性遗传中,男女患病率相同;在X连锁隐性遗传中男性患病率明显高于女性。根据目前的临床病例研究表明,骨骼肌和心肌的功能与骨骼肌和心脏中核膜成分之间的相互作用存在明显相关性,核膜完整性丧失是肌营养不良的潜在原因。EDMD相关的蛋白质在核膜的细胞定位是这类疾病的独特生物学特征,可将EDMD与其他类型的肌营养不良区分。与其他肌营养不良相比,EDMD的骨骼肌病变相对较为良性,但心脏受累严重,这是EDMD死亡的主要原因[1-2]。

EDMD相关基因包括*EMD*、*LMNA*、*SYNE1*、*SYNE2*、*FHL1*、*TMEM43*、*SUN1*、*SUN2*和*TTN*,分别编码emerin、lamin A/C、nesprin-1、nesprisn-2、FHL1、LUMA、SUN1、SUN2、c.1135C>a和p.L379I。现相关基因已分配给特定的EDMD子类型(分别为EDMD1、EDMD2和EDMD3、EDMD4、EDMD5、EDMD6和EDMD7)[3-5]。各分型具体编码蛋白及临床表现详见表1。

表1　EDMD分型基因、编码蛋白及临床表现

分型	基因	编码蛋白	遗传方式	肌无力	肌挛缩	心脏损害
EDMD1	*EMD*	emerin	X性连锁隐性遗传	早期出现;发展缓慢;胫骨腓骨	典型初始症状最常累及肘部、跟腱、颈椎肌肉	在肌损害之后出现;包括传导缺陷、心律失常、肥厚型心肌病
EDMD2	*LMNA*	lamin A/C	常染色体显性遗传	最早累及肱二头肌,严重导致无法行走	肌无力之后出现	初始症状:包括传导缺陷、心律失常、扩张型心肌病
EDMD3	*LNMA*	lamin A/C	常染色体隐性遗传	四肢带或弥漫性肌肉受累	跟腱、肘部、颈部不同程度受累	极少数室上性、室性心律失常
EDMD4	*SYNE1*	nesprin-1	常染色体显性遗传	逐渐进展	存在	无
EDMD5	*SYNE2*	nesprin-2	常染色体显性遗传	典型肌无力	无	无
EDMD6	*FHL1*	FHL	X性连锁隐性遗传	通常累及四肢肌、肩胛带肌及骨盆带肌,可能累及面部和呼吸系统	可能包括脊柱僵硬	包括传导缺陷、心律失常、肥厚型心肌病
EDMD7	*TMEM43*	LUMA	常染色体显性遗传	股四头肌受损为主	未发现	室上性心律失常及传导阻滞

1　EDMD心脏损害的病理机制

EDMD主要由编码lamin A/C和emerin的*LMNA*和*EMD*基因突变引起。研究发现,LINC复合物和细胞骨架蛋白不仅能保护细胞结构和维持细胞核取向和定位,还是心肌和骨骼肌发挥作用的中介,基因突变可导致其完整性受损,从而引起细胞功能障碍,并最终导致心肌或骨骼肌疾病,诱发EDMD发生[6-8]。emerin主要定位于核内膜,在大多数细胞中普遍表达。lamin A/C是一种位于核膜下方的中间丝蛋白。emerin和lamin A/C在组织特异性基因表达、细胞信号传导和核膜完整性中发挥作用,lamin A/C的功能还包括对机械应力的核抵抗力、调节细胞分化和不同来源干细胞的发育[9-12]。

目前,对于*EMD*和*LMNA*突变导致肌营养不良的机制知之甚少。有研究提出"机械应力假说"来解释EDMD的生理病理机制,认为核膜组成的异常可能使细胞核变弱,这可能代表导致EDMD的事件链的初始步骤。对*LMNA*和*EMD*基因敲除小鼠的研究发现,基因突变导致丝裂原活化蛋白激酶、Wnt/β-catenin、AKT/mTOR和转化生长因子β信号通路中编码蛋白质的基因表达变化。不同信号通路之间相互影响导致细胞凋亡、DNA损伤反应增加、延迟肌源性分化,从而导致了骨骼肌及心脏的损害[13-16]。

心脏不断收缩,需要脂肪酸的氧化产生的能量来保证最佳的收缩功能。衰竭的心脏偏离了其固有的能量来源模式,依赖糖酵解来实现的[17]。敲除*LMNA*小鼠的心脏与柠檬酸循环和脂肪酸氧化相关的代谢物减少,降低心脏对能量不足的耐受性。心脏无法获得足够的能量需求,会进一步发展为扩张型心肌病[18]。研究发现,*LMNA*基因突变引发恶性心律失常的机制复杂,主要包括以下几个方面:首先,*LMNA*突变会导致心肌细胞产生特异性变化,这些变化进而异常激活血小板衍生生长因子的信号通路。其次,*LMNA*突变还会引起心肌细胞钠电流密度的降低以及钠电流动力学的受损,这影响了心脏电生理活动的正常进行。最后,*LMNA*突变还会改变心脏特异性基因的转录水平,这种基因表达的异常进一步促进了恶性心律失常的发生以及心脏组织的损害[19-21]。*LMNA*突变对心脏的影响几乎是全面性的,其相关疾病在各个发展阶段几乎都伴随着心功能障碍的出现[22]。

2　EDMD的临床表现

EDMD的临床表现以复杂的三合一症状为主,第一

个十年出现早期挛缩,第二个、第三个十年出现进行性肌肉无力及萎缩、严重的心脏并发症。其心脏损害主要表现为房性快速心律失常、心房静止及传导阻滞,进一步发展为室性心律失常和心肌病。其心脏损害亦是引起冠状动脉栓塞或栓塞性脑梗死的可能原因之一。心悸、晕厥前兆、晕厥和运动耐量下降等心脏症状通常出现在第二个十年,发生在显著的肌肉无力之前[23-26]。房性心律失常是肌营养不良患者与*EMD*/*LMNA*突变相关的常见表现,但在*EMD*突变的肌营养不良患者中发生得更早。与*EMD*突变组相比,*LMNA*突变组室性心律失常非常常见,发生时间明显早于*EMD*突变组[27]。*EMD*变异携带患者比*LMNA*变异携带患者更早患上传导疾病。50岁以上LMNA突变患者的心力衰竭发生率超过60%[28-29]。

2.1　*EMD*基因突变

EDMD1与编码emerin的*EMD*基因突变相关,其位点位于X染色体q27-28区域。在大多数EDMD1患者中,可发现小的框架外缺失或剪接位点突变,少数带有无义/错义突变或大缺失。EDMD1是以儿童期发病多见的X性连锁隐性遗传。骨骼肌症状通常先于心脏病发生。早期心脏损害以室上性心律失常、窦性心动过缓及各类型的房室传导阻滞为主,后逐渐进展为心肌病和危及生命的恶性心律失常。早期心脏损害可能无症状或出现轻中度非特异性临床表现,例如心跳缓慢或心悸、头痛、眩晕、噩梦、疲劳等症状。随着病情进一步进展可导致晕厥甚至猝死。同时具有骨骼肌症状和心脏受累的情况仅见于男性,女性携带者仅表现为心脏损害,极少数存在肌肉症状[30-31]。研究发现,20%的女性EDMD1患者会出现心脏症状,在出现心脏症状的女性携带者中,50岁以上的患者的房室传导阻滞及房颤患病率为50%,很少出现恶性心律失常和终末期心力衰竭。约20%出现心脏症状的患者,必要时可选择起搏器植入[10, 31-32]。

2.2　*LMNA*基因突变

EDMD2通常与*LMNA*基因中的杂合错义突变和laminA/C的表达功能丧失相关,表现为常染色体显性遗传。其死亡原因以左心室功能不全导致的猝死和心力衰竭为主。EDMD2患者男女均会受到影响,其临床疾病谱较EDMD1更广泛多样。EDMD2的骨骼肌症状没有特定的临床发展规律,且进展缓慢。传导缺陷和室上性心律失常对于EDMD1及EDMD2都很常见,但在EDMD2中,经常出现扩张型心肌病,伴左心室收缩力受损和射血分数降低,并由此发展为心力衰竭[30, 33]。心电图的异常可能是由于心房、心室和房室结进行性纤维化所致,但心脏纤维化通常不会在早期出现。因*LMNA*突变与血栓栓塞相关,因其改变了血小板的功能,增加了凝血酶生成,最终促进血栓形成。因此,在EDMD2患者中发生缺血性脑卒中的风险可增加9倍。扩张型心肌病和致命性室性心律失常也较常见[10, 34-35]。血中抗心肌抗体水平不仅可以预测患EDMD的患者发展为扩张型心肌病的可能性,而且其水平高低与猝死的发生相关。一项临床研究,将扩张型心肌病分为3类,包括*TTN*突变患者、*LMNA*变异患者和其他患者。在*TTN*突变组中,25%有家族史,且所有先证者均为男性;在*LMNA*突变组中,男性患者占85%,其中92%患有家族性心肌病,69%有心脏性猝死家族史,54%存在持续性室性心动过速,39%接受了心脏移植,23%患者术中死亡。*TTN*变异型患者的预后较好;*LMNA*变异型患者预后较差,甚至可出现危及生命的心律失常事件,即使积极治疗,多数患者治疗效果仍欠佳[36]。

3　治疗方案

3.1　药物治疗

建议对所有射血分数降低的患者使用血管紧张素转换酶抑制剂或血管紧张素受体阻滞剂。然而,由于房室传导阻滞发生率较高,一般应慎用β受体阻滞剂。对EDMD患者,采用抗血小板或抗凝治疗以预防心房颤动和心房扑动的疗效尚未进行研究,但对于存在脑血栓栓塞和心肌梗死风险的患者,除非有禁忌证,建议进行预防治疗[3]。

既往研究认为,EDMD涉及了丝裂原活化蛋白激酶信号通路、mTOR信号通路、转化生长因子β信号通路、ERK信号通路、p38α信号通路、TP53通路、血小板衍生生长因子信号通路等,这些通路之间相互作用,共同影响心脏功能。这种相互作用可导致心律失常、传导障碍、心肌病等心脏损害。抑制信号通路传导能减轻心律失常,抑制细胞凋亡,减缓心肌纤维化的发展,控制心力衰竭的发生。雷帕霉素类似物通过阻断AKT/mTOR活性,已被用于防止EDMD患者心肌病的进展[37]。研究发现,烟酰胺核苷、N-乙酰半胱氨酸可改善*LMNA*突变小鼠模型的心脏结构及功能[24]。nesprin-1/2通过与介导核周MT网络的KLC-1/2和AKAP6的相互作用,对细胞生成、细胞核定位和稳态、蛋白质运输及钙离子产生不利影响,诱发心肌和骨骼肌疾病,这是治疗EDMD患者心肌病的新突破点[6]。

EDMD的基因治疗方法正在研究中。反义寡核苷酸介导的*LMNA*外显子5的跳跃有望成为该外显子显性突变患者的潜在治疗方法。*CACNA1A*基因能改善电生理及收缩功能,是逆转EDMD患者心脏异常的良好治疗靶点。*Cdkn2a*及*p16INK4a*可改善细胞和组织再生,减少心肌细胞凋亡,减轻室壁肥厚,提高左心室收缩功能[25]。

目前,中医药及针灸推拿等中医理疗手法对于预防及控制EDMD的发生与临床症状尚无明确研究结论,但可能成为新的研究方向。

3.2　非药物治疗

鉴于完全性房室传导阻滞的高发生率,建议对患有任何程度AV传导阻滞(包括一级传导阻滞)的EDMD患者放置起搏器。若出现心室功能障碍,则建议进行心脏再同步治疗[9, 38]。EDMD患者的房性心律失常,采用导管消融术可取得良好的长期临床效果[39]。对于由*lamin A/C*突变导致的肌营养不良患者出现左心室收缩功能降低时,可预防性置入心脏除颤器,但如果患者心电图提示明显的传导系统疾病,则应考虑安装起搏器[40]。大多数EDMD1患者需要植入起搏器作为心脏性猝死的一级预防。有报道称,EDMD1患者可能会出现室性心动过速,因此强烈建议定期监测EDMD1患者的心脏功能,因为其可能需要进行置入心脏除颤器。对于猝死、心率或心律控制不佳的高风险患者,可以考虑使用自动除颤设备[41]。由于EDMD患者存在心脏受累的风险,建议定期检查心电图、心脏彩色超声心动图、心脏磁共振以评价心脏功能及结构有无异常[42]。

若EDMD患者的心脏受损症状明显影响患者生活质量,部分学者认为,心脏移植可能是有效的方法。有报道显示,进行心脏移植后患者心脏方面症状有明显好转,且肌营养不良患者与非肌营养不良患者心脏移植后的总生存率没有显著差异。但因手术难度、受体供体不平衡及患者病变程度的差异,使其无法大范围普及。因此,左心室辅助装置作为桥接移植治疗成为终末期心力衰竭的一线治疗方法,接受左心室装置桥接治疗的患者对肌无力没有负面影响,且肺功能有所改善,可避免呼吸衰竭的发生,提高生活质量。但对已经合并肺功能衰竭的患者,是否应安装左心室辅助装置的研究较少,无明确建议[43-44]。

4　结语与展望

由于相关靶向治疗药物尚未广泛普及,且缺乏大型临床试验来充分验证其疗效。因此,大多数患者仍倾向于选择对症支持治疗。中医药治疗虽更易被大众接受,可改善患者肌肉症状,但是对于心脏损害防治仍需要采取中西医相结合的手段。对于EDMD的病理机制及治疗的研究仍有很大的探索潜力。由于本病的发病人数较少,难以总结其中的证素,故对于本病采取中医治疗存在一些局限。今后可以通过大量人员调查进行中医证素以及受损经络的归纳,为本病的治疗提供新的方案。

参　考　文　献

[1] ZHANG YC, RAMIREZ-MARTINEZ A, CHEN KN, et al. Net39 protects muscle nuclei from mechanical stress during the pathogenesis of Emery-Dreifuss muscular dystrophy[J]. J Clin Invest, 2023, 133(13): e163333.

[2] MARCHEL M, MADEJ-PILARCZYK A, STECKIEWICZ R, et al. Predictors of mortality and cardiovascular outcomes in Emery-Dreifuss muscular dystrophy in a long-term follow-up[J]. Kardiol Pol, 2021, 79(12): 1335-1342.

[3] HELLER SA, SHIH R, KALRA R, et al. Emery-Dreifuss muscular dystrophy[J]. Muscle Nerve, 2020, 61(4): 436-448.

[4] YUNISOVA G, CEYLANER S, OFLAZER P, et al. Clinical and genetic characteristics of Emery-Dreifuss muscular dystrophy patients from Turkey: 30 years longitudinal follow-up study[J]. Neuromuscul Disord, 2022, 32(9): 718-727.

[5] SONG DY, LI XM, WEI W, et al. Microhomology-mediated nonhomologous end joining caused rearrangement of EMD and FLNA in Emery-Dreifuss muscular dystrophy[J]. Front Genet, 2021, 12: 786294.

[6] DE SILVA S, FAN ZJ, KANG BQ, et al. Nesprin-1: novel regulator of striated muscle nuclear positioning and mechanotransduction[J]. Biochem Soc Trans, 2023, 51(3): 1331-1345.

[7] CENNI V, EVANGELISTI C, SANTI S, et al. Desmin and plectin recruitment to the nucleus and nuclei orientation are lost in Emery-Dreifuss muscular dystrophy myoblasts subjected to mechanical stimulation[J]. Cells, 2024, 13(2): 162.

[8] VAHABIKASHI A, ADAM SA, MEDALIA O, et al. Nuclear Lamins: structure and function in mechanobiology[J]. APL Bioeng, 2022, 6(1): 011503.

[9] WADA E, MATSUMOTO K, SUSUMU N, et al. Emerin deficiency does not exacerbate cardiomyopathy in a murine model of Emery-Dreifuss muscular dystrophy caused by an *LMNA* gene mutation[J]. J Physiol Sci, 2023, 73(1): 27.

[10] MALASHICHEVA A, PEREPELINA K. Diversity of nuclear *Lamin A/C* action as a key to tissue-specific regulation of cellular identity in health and disease[J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9: 761469.

[11] MAGGI L, MAVROIDIS M, PSARRAS S, et al. Skeletal and cardiac muscle disorders caused by mutations in genes encoding intermediate filament proteins[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(8): 4256.

[12] EARLE AJ, KIRBY TJ, FEDORCHAK GR, et al. Mutant Lamins cause nuclear envelope rupture and DNA damage in skeletal muscle cells[J]. Nat Mater, 2020, 19(4): 464-473.

[13] MUCHIR A, WU W, CHOI JC, et al. Abnormal p38α mitogen-activated protein kinase signaling in dilated cardiomyopathy

caused by *Lamin A/C* gene mutation[J]. Hum Mol Genet, 2012, 21(19): 4325-4333.

[14] CHOI JC, MUCHIR A, WU W, et al. Temsirolimus activates autophagy and ameliorates cardiomyopathy caused by *Lamin A/C* gene mutation[J]. Sci Transl Med, 2012, 4(144): 144ra102.

[15] CHATZIFRANGKESKOU M, LE DOUR C, WU W, et al. ERK1/2 directly acts on CTGF/CCN2 expression to mediate myocardial fibrosis in cardiomyopathy caused by mutations in the *Lamin A/C* gene[J]. Hum Mol Genet, 2016, 25(11): 2220-2233.

[16] LE DOUR C, MACQUART C, SERA F, et al. Decreased WNT/β-catenin signalling contributes to the pathogenesis of dilated cardiomyopathy caused by mutations in the *Lamin A/C* gene[J]. Hum Mol Genet, 2017, 26(2): 333-343.

[17] MUCHIR A, WORMAN HJ. Emery - Dreifuss muscular dystrophy: focal point nuclear envelope[J]. Curr Opin Neurol, 2019, 32(5): 728-734.

[18] VIGNIER N, MUCHIR A. An omics view of Emery - Dreifuss muscular dystrophy[J]. J Pers Med, 2020, 10(2): 50.

[19] LEE J, TERMGLINCHAN V, DIECKE S, et al. Activation of PDGF pathway links *LMNA* mutation to dilated cardiomyopathy[J]. Nature, 2019, 572(7769): 335-340.

[20] WALLACE M, ZAHR H, PERATI S, et al. Nuclear damage in *LMNA* mutant iPSC - derived cardiomyocytes is associated with impaired Lamin localization to the nuclear envelope[J]. Mol Biol Cell, 2023, 34(12): mbcE21100527.

[21] PEREPELINA K, ZAYTSEVA A, KHUDIAKOV A, et al. *LMNA* mutation leads to cardiac sodium channel dysfunction in the Emery-Dreifuss muscular dystrophy patient[J]. Front Cardiovasc Med, 2022, 9: 932956.

[22] MARCHEL M, MADEJ - PILARCZYK A, TYMIŃSKA A, et al. Echocardiographic features of cardiomyopathy in Emery - Dreifuss muscular dystrophy[J]. Cardiol Res Pract, 2021, 2021: 8812044.

[23] KRAMARENKO D, WALSH R. Emery - Dreifuss muscular dystrophy: a closer look at cardiac complications[J]. Eur Heart J, 2023, 44(48): 5074-5076.

[24] CANNIE DE, SYRRIS P, PROTONOTARIOS A, et al. Emery-Dreifuss muscular dystrophy type 1 is associated with a high risk of malignant ventricular arrhythmias and end - stage heart failure[J]. Eur Heart J, 2023, 44(48): 5064-5073.

[25] TADA A, KONISHI T, SATO T, et al. Emery-Dreifuss muscular dystrophy as a possible cause of coronary embolism[J]. Cardiol J, 2020, 27(4): 443-444.

[26] KOVALCHUK T, YAKOVLEVA E, FETISOVA S, et al. Case reports: Emery - Dreifuss muscular dystrophy presenting as a heart rhythm disorders in children[J]. Front Cardiovasc Med, 2021, 8: 668231.

[27] MARCHEL M, MADEJ - PILARCZYK A, TYMIŃSKA A, et al. Cardiac arrhythmias in muscular dystrophies associated with emerinopathy and laminopathy: a cohort study[J]. J Clin Med, 2021, 10(4): 732.

[28] STOREY EC, HOLT I, MORRIS GE, et al. Muscle cell differentiation and development pathway defects in Emery - Dreifuss muscular dystrophy[J]. Neuromuscul Disord, 2020, 30(6): 443-456.

[29] BONNE G, QUIJANO - ROY S. Emery - Dreifuss muscular dystrophy, laminopathies, and other nuclear envelopathies[J]. Handb Clin Neurol, 2013, 113: 1367-1376.

[30] MADEJ - PILARCZYK A. Clinical aspects of Emery - Dreifuss muscular dystrophy[J]. Nucleus, 2018, 9(1): 268-274.

[31] VIGGIANO E, MADEJ-PILARCZYK A, CARBONI N, et al. X-linked Emery - Dreifuss muscular dystrophy: study of X - chromosome inactivation and its relation with clinical phenotypes in female carriers[J]. Genes (Basel), 2019, 10(11): 919.

[32] MEINKE P, SCHNEIDERAT P, SRSEN V, et al. Abnormal proliferation and spontaneous differentiation of myoblasts from a symptomatic female carrier of X-linked Emery-Dreifuss muscular dystrophy[J]. Neuromuscul Disord, 2015, 25(2): 127-136.

[33] CESAR S, CAMPUZANO O, CRUZALEGUI J, et al. Characterization of cardiac involvement in children with *LMNA*-related muscular dystrophy[J]. Front Cell Dev Biol, 2023, 11: 1142937.

[34] TOKUDA N, TSUJI Y, INOUE M, et al. A case of cardiogenic stroke with a novel *LMNA* variant (c. 1135C>A; p.Leu379Ile)[J]. Cureus, 2023, 15(4): e37824.

[35] NAKAJIMA K, AIBA T, MAKIYAMA T, et al. Clinical manifestations and long - term mortality in *Lamin A/C* mutation carriers from a Japanese multicenter registry[J]. Circ J, 2018, 82(11): 2707-2714.

[36] TOBITA T, NOMURA S, FUJITA T, et al. Genetic basis of cardiomyopathy and the genotypes involved in prognosis and left ventricular reverse remodeling[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 1998.

[37] PEGOLI G, MILAN M, MANTI PG, et al. Role of *Cdkn2a* in the Emery - Dreifuss muscular dystrophy cardiac phenotype[J]. Biomolecules, 2021, 11(4): 538.

[38] KASHYAP N, NIKHANJ A, GAGNON LR, et al. Cardiac manifestations and clinical management of X - linked Emery - Dreifuss muscular dystrophy: a case series[J]. Eur Heart J Case Rep, 2023, 7(1): ytad013.

[39] BUTT K, AMBATI S. Atrial arrhythmias in Emery - Dreifuss muscular dystrophy: approach to successful ablation[J]. HeartRhythm Case Rep, 2020, 6(6): 318-321.

[40] CHENDEY TV, RISHKO MV, CHENDEY VI. Comprehensive

cardiovascular therapy in Emery-Dreifuss muscular dystrophy: a case report[J]. Wiad Lek, 2023, 76(11): 2531-2534.

[41] YAMAZAWA H, TAKEDA A, IZUMI G, et al. Sudden cardiac death prevention in an Emery-Dreifuss muscular dystrophy patient[J]. Pediatr Int, 2022, 64(1): e15204.

[42] GROH WJ, BHAKTA D, TOMASELLI GF, et al. 2022 HRS expert consensus statement on evaluation and management of arrhythmic risk in neuromuscular disorders[J]. Heart Rhythm, 2022, 19(10): e61-e120.

[43] MARTINS IQ, CUERVO M, VILHENA I. Heart transplant anesthetic approach in a patient with Emery Dreyfuss muscular dystrophy: a case report[J]. Rev Esp Anestesiol Reanim (Engl Ed), 2023, 70(9): 540-544.

[44] GYOTEN T, AMIYA E, KINOSHITA O, et al. Clinical outcomes of continuous flow left ventricular assist device therapy as bridge to transplant strategy in muscular dystrophy: a single-center study[J]. Gen Thorac Cardiovasc Surg, 2023, 71(6): 347-353.

责任编辑:龚学民