

## 以心肌肥厚为主要表现的糖原贮积症 XV 型 1 例

秦涛<sup>1</sup>, 梁莉<sup>1</sup>, 黄素兰<sup>1</sup>, 莫叶平<sup>2</sup>, 葛良清<sup>1</sup>, 郭宁<sup>1</sup>, 陈坤<sup>1</sup>

1. 常德市第一人民医院心血管内科, 湖南 常德 415003; 2. 常德市第一人民医院超声科

**关键词:** 心肌肥厚; 肥厚型心肌病; 心脏磁共振; 基因检测; 糖原贮积症; 糖原蛋白-1; 基因突变

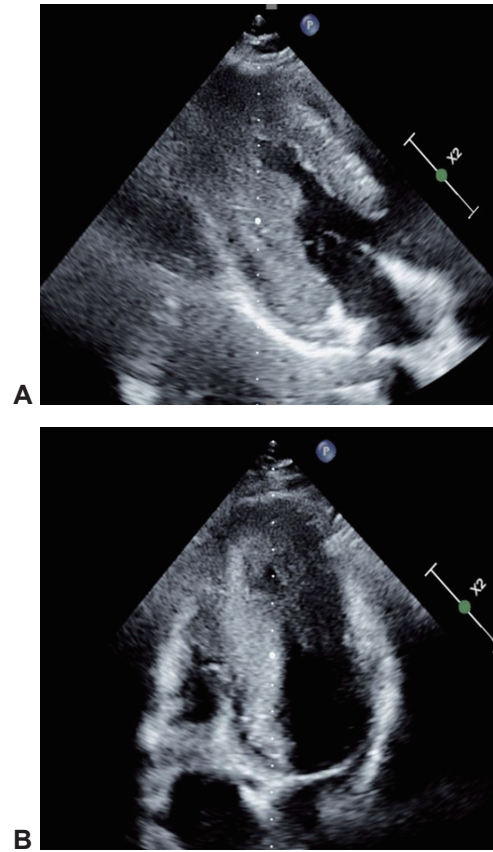
## 1 临床资料

患者, 男, 18岁, 因“反复胸痛3个月, 再发4d”就诊。患者2024年12月开始出现胸骨中段胀痛, 程度较轻可耐受, 呈阵发性发作, 每次持续3~5min自行缓解, 不伴肩背部放射痛, 与活动、情绪及进食无关, 无心悸气促、头晕头痛、腹胀腹痛等不适。2025年3月21日坐位做手工活时再发胸痛, 性质、程度及持续时间较前无明显变化。因胸痛症状反复发作至常德市第一人民医院门诊就诊, 门诊心脏彩超显示室间隔厚度14mm, 左心室后壁厚度14mm, 左心室流出道无梗阻, 提示非梗阻性肥厚型心肌病可能(图1), 遂入心血管内科进一步诊疗。既往体健, 无特殊病史, 不吸烟, 不饮酒。

体格检查: 体温36.5℃, 脉搏98次/min, 呼吸20次/min, 血压133/77mmHg(1mmHg=0.133kPa), 身高180cm, 体重90.5kg, 体重指数27.93kg/m<sup>2</sup>; 自动体位, 神志清楚, 双侧瞳孔等大等圆, 对光反射灵敏; 口唇红润, 颈静脉无怒张, 肝-颈静脉反流征阴性, 双肺呼吸音清, 未闻及干、湿性啰音; 心界不大, 心率98次/min, 心律齐, 心音正常, 未闻及明显病理性杂音; 腹软, 全腹无压痛及反跳痛; 双下肢无水肿, 四肢肌力及肌张力正常, 病理征(-)。

入院后完善检查, 实验室检查: 血常规、尿常规、粪便常规+大便隐血试验、甲状腺功能3项、凝血功能4项、血脂常规、血游离轻链组合、尿游离轻链组合、 $\alpha$ -半乳糖苷酶A、氨基末端脑利钠肽前体(286.4ng/L)未见明显异常; 肝功能: 总蛋白64.2g/L, 丙氨酸氨基转移酶65U/L, 余项正常; 肾功能: 尿酸437 $\mu$ mol/L, 肌酐57 $\mu$ mol/L, 估算的肾小球滤过率142.5mL/(min·1.73m<sup>2</sup>); 血浆D-二聚体1.01mg/L; 心

肌酶学: 乳酸脱氢酶342U/L, 肌酸激酶及肌酸激酶同工酶等余项正常; 超敏肌钙蛋白I 0.170 $\mu$ g/L(后复查为0.150 $\mu$ g/L)。入院心电图检查示I、aVL、V<sub>4</sub>~V<sub>6</sub>导联显著ST-T改变; 后复查心电图提示相应导联ST-T段改变较前恢复(图2)。



注: A为心尖三腔心切面, 示左心室流出道狭窄[宽度为17mm, 最大血流速度( $v_{max}$ )314cm/s]; B为心尖四腔心切面[彩色多普勒血流成像; 二尖瓣反流: 1.2cm<sup>2</sup>; 组织多普勒成像: E'波速度/A'波速度比值( $E'/A'$ )>1]。

图1 门诊普通心脏彩超

进一步完善24h动态心电图检查, 结果显示窦性心律, 平均心率74次/min, 最慢心率43次/min, 最快心率133次/min; 最长RR间期为1.55s; 偶发房性早搏22个, 均为单发房性早搏; 偶发室性早搏5个, 均为单发室性早搏; ST段: I、aVL、II、aVF、V<sub>4</sub>~V<sub>6</sub>压低0.05~0.20mV; T波: I、aVL、II、III、aVF、V<sub>4</sub>~V<sub>6</sub>低

doi: 10.16439/j.issn.1673-7245.2025-0193

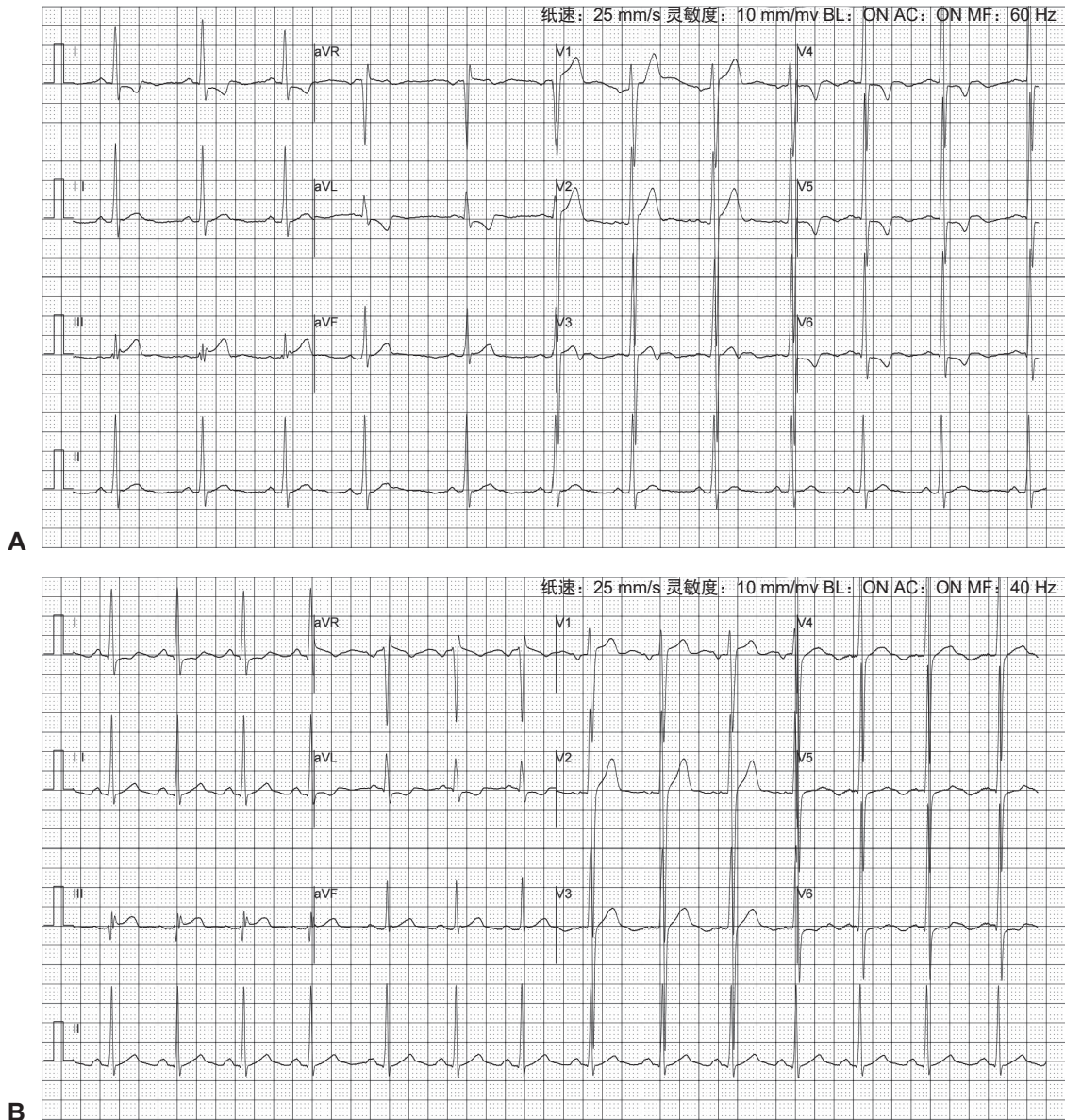
基金项目: 湖南省自然科学基金(2024JJ7007); 常德市科技创新指导性项目(2024ZD129、2024ZD272、2024ZD167、2024ZD156)

通信作者: 梁莉, E-mail: liangli090825@163.com

平、双向或倒置;心率变异性参数全部正常窦性心搏RR间期的标准差(standard deviation of all normal sinus rhythm NN intervals, SDNN)为168 ms,提示心率变异性正常。见图3。

青少年患者,其胸痛为非典型心绞痛表现,且患者无明显冠心病危险因素,结合患者病史及辅助检查结果,考虑心电图ST-T改变、超敏肌钙蛋白I升高为心肌病导致可能性大,冠心病待排除,与患方沟通后拒绝

行冠状动脉CT血管成像或冠状动脉造影。继续完善肌电图检查,显示上下肢神经传导测定及F反应未见明显异常;针极肌电图检查显示,所检肌均未见自发电活动,运动单位电位(motor unit potential, MUP)及主动募集反应尚可;提示本次肌电检测未见明显异常。进一步完善心脏磁共振(cardiovascular magnetic resonance, CMR)检查(图4),诊断为肥厚型心肌病,必要时进一步检查。



注: A 为入院心电图,显示窦性心律不齐(心率69次/min);左心室面高电压;显著ST-T改变; B 为复查心电图,显示窦性心律(心率85次/min);左心室面高电压;轻度ST-T改变。

图2 心电图

结合患者病史及CMR结果,考虑肥厚型心肌病可能性大,门诊心脏彩超未行斑点追踪实验,请彩超室会诊重新完善心脏彩超+斑点追踪实验(图5),结果示左心室壁增厚;斑点追踪:整体应变率减低(-9.3%)。

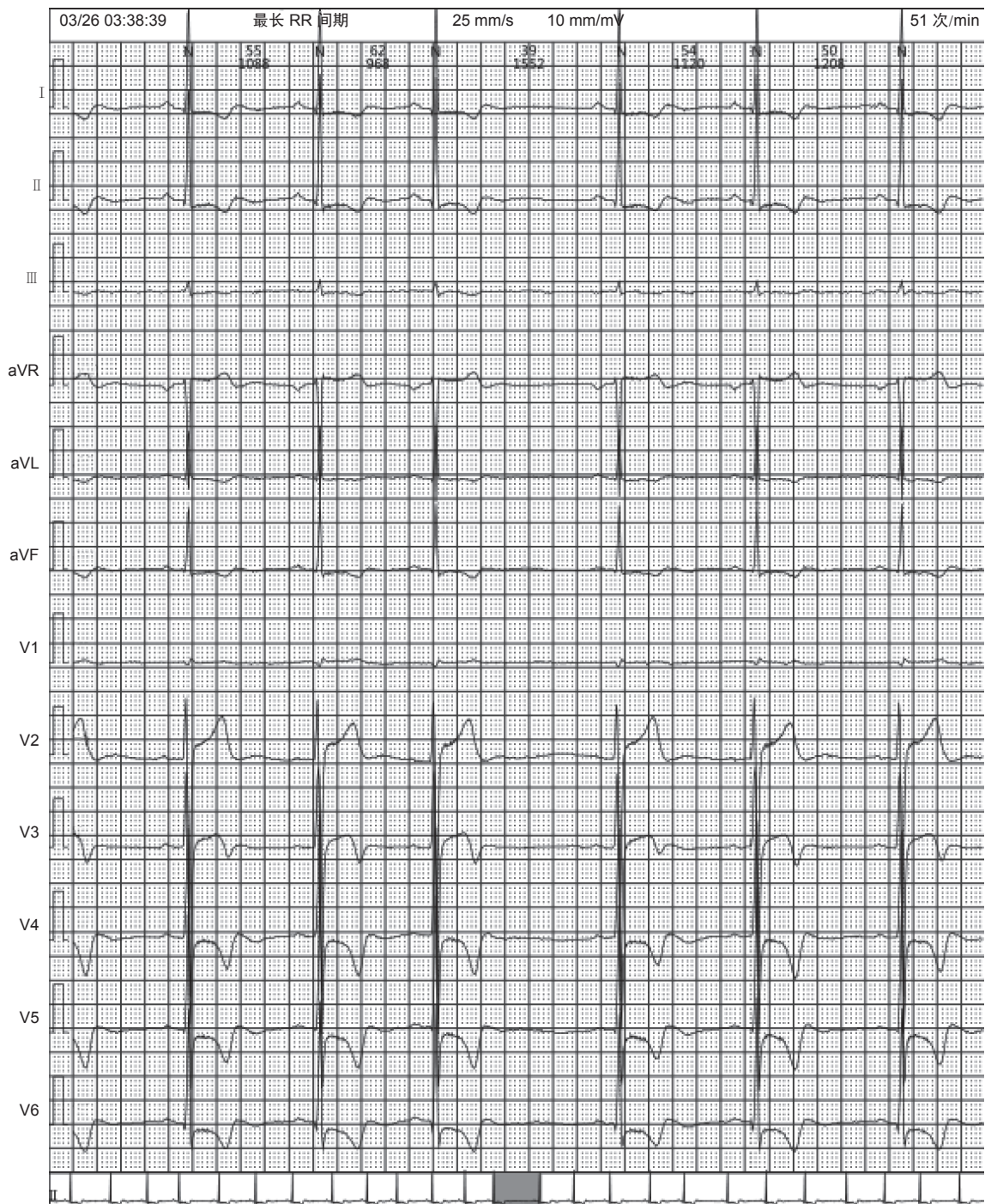
根据患者CMR、心脏彩超+斑点追踪实验等结果,

考虑不排除肥厚型心肌病、基因相关性疾病,患者知情同意后,进一步完善遗传性疾病基因检测,结果示受检者样本检测到与本病例表型相关的提示关注位点异常(图6),提示患者诊断可能为糖原贮积症XV型,葡聚糖体肌病2型。

受检者样本检测到糖原蛋白-1(glycogenin-1, *GYGI*)基因的 c.973T>C 和 c.527C>A 变异,提示两个基因位点异常,考虑诊断为糖原贮积症 XV 型,葡聚糖体肌病 2 型,为此建议其父母完善相关遗传基因对应位点的验证,患者母亲同意行遗传基因检测,其母亲遗传基因检测报告见图 7,因特殊原因患者父亲未进行基因验证,患者 *GYGI* 的 c.973T>C 和 c.527C>A 变异的致病性分级为“临床意义未明”。

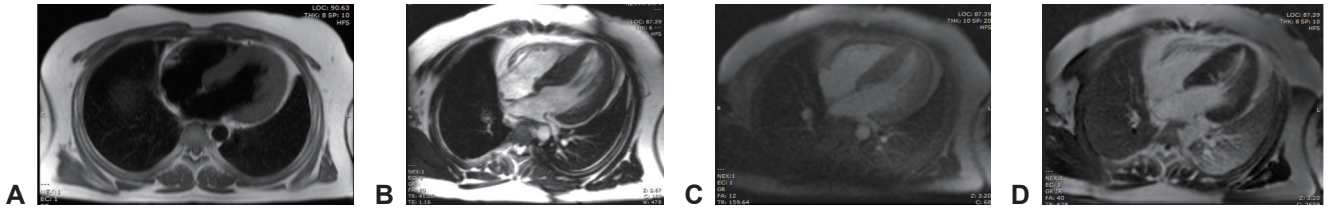
患者初步诊断考虑肥厚型心肌病,入院后予以琥

珀酸美托洛尔缓释片控制心室率、沙库巴曲缬沙坦钠片改善心肌重构、曲美他嗪片改善心肌代谢、维生素 C 注射液营养心肌等对症治疗,进一步完善检查,考虑诊断为糖原贮积症 XV 型,葡聚糖体肌病 2 型,病情好转后办理出院。患者出院时无明显胸痛不适,告知患者出院后改变生活习惯,优质蛋白饮食,注意休息,切勿劳累、熬夜、情绪激动等,定期至门诊复诊,动态复查心肌酶学、超敏肌钙蛋白 I、心电图、长程动态心电图及心脏彩超等检查,必要时完善肌肉活检/心肌活检等检查。



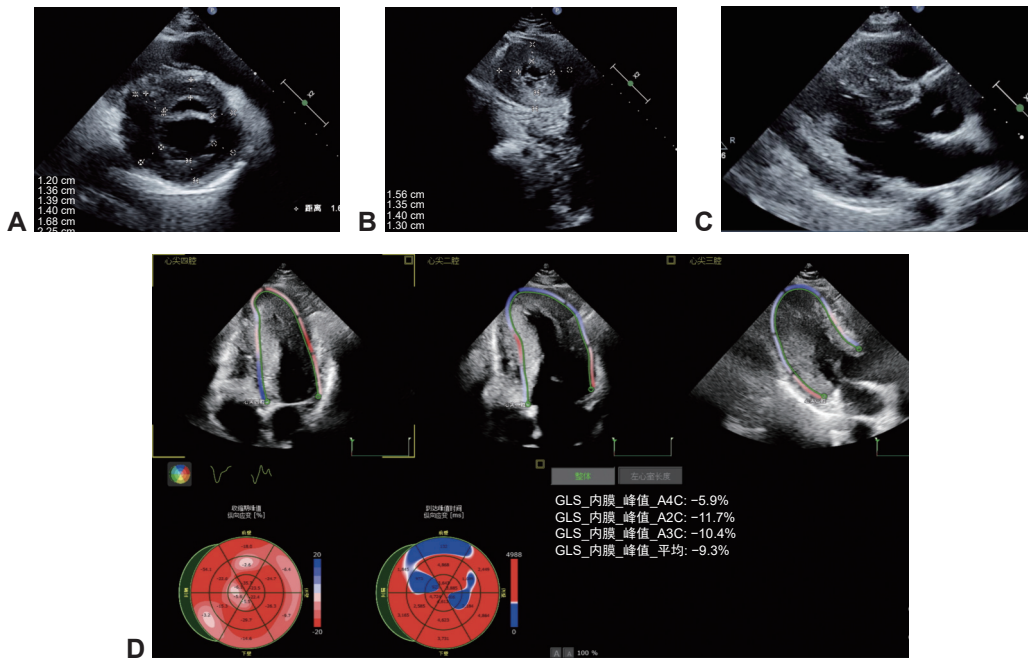
注:最长 RR 间期 1.55 s;最慢心率为 43 次/min;可见明显 ST-T 改变。

图 3 24 h 动态心电图(部分)



注: A为CMR黑血图,显示左心室壁弥漫性增厚,间隔壁-下壁中间段明显(厚约27.5 mm),流出道无明显受阻,心脏不大;B为CMR电影图,显示T2未见明显心肌高信号,室壁运动功能尚协调;C为CMR灌注成像,未见明确灌注缺损;D为CMR延迟强化成像,未见明显异常强化。CMR为心脏磁共振。

图4 磁共振成像心脏平扫+增强+心脏功能成像+心脏血管成像



注: A为左心室短轴二尖瓣水平室壁厚度,后间隔16 mm,前间隔12 mm,前壁13 mm,侧壁14 mm,后壁16 mm,下壁14 mm; B为左心室短轴心尖水平室壁厚度,室间隔16 mm,前壁13 mm,侧壁14 mm,下壁13 mm; C为左心室长轴切面; D为斑点追踪图, A4C纵向应变率(GLS)为-5.9%, A2C GLS为-11.7%, A3C GLS为-10.4%,整体GLS为-9.3%。

图5 入院后心脏彩超+斑点追踪实验

## 2 讨论

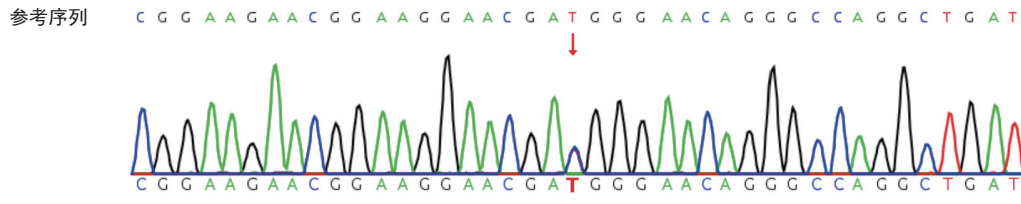
临床上发现,心肌病的患病率越来越高,病因复杂,表现多样,大多预后不良,且与遗传密切相关。心肌病被定义为:一组存在心肌结构和/或功能异常,且用高血压、冠心病、瓣膜性心脏病和先天性心脏病不足以解释其病因的心肌疾病。其可分为心室心肌病和心房心肌病,前者包括肥厚型心肌病、扩张型心肌病、限制型心肌病、心律失常相关心肌病、代谢性心肌病、综合征性心肌病、淀粉样变心肌病、其他心肌受累疾病和特异性心肌损伤9大类<sup>[1]</sup>。其中肥厚型心肌病的确诊率越来越高,越来越受到心血管专科医师的重视。肥厚型心肌病是由于编码肌小节相关蛋白的基因致病性变异导致的,或病因不明的以心肌肥厚为特征的心肌病,左心室壁受累常见,需排除其他心血管疾病或全身性、代谢性疾病引起的心室壁增厚。超声心

动图或CMR检查发现左心室舒张末期任意部位室壁厚度 $\geq 15$  mm可确诊,致病基因检测阳性者或遗传受累家系成员检查发现左心室壁厚度 $\geq 13$  mm也可确诊肥厚型心肌病<sup>[2]</sup>。基因变异是绝大多数肥厚型心肌病患者的根本病因,约60%的肥厚型心肌病患者可以找到明确的致病基因变异<sup>[2-4]</sup>,目前认为肥厚型心肌病主要是由罕见变异通过常染色体显性遗传模式导致的疾病,偶有隐性遗传模式报道。此外部分少见/罕见代谢性疾病或系统性疾病,包括糖原贮积症、淀粉样变、溶酶体贮积病、线粒体疾病、神经肌肉疾病、血色病、畸形综合征等,会单独表现或伴有左心室壁肥厚<sup>[5]</sup>,需与传统上的肥厚型心肌病相鉴别。本文报道一例青少年患者,心脏彩超和磁共振成像提示以左心室壁肥厚为首表现,后经基因检测诊断考虑为罕见的糖原贮积症XV型。

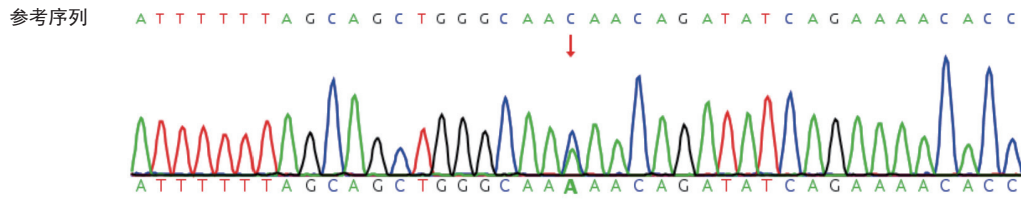
基因	突变位置	基因亚区	HGVS	突变类型	杂合性	变异评级	疾病及遗传方式
GYG1	chr3:149026853-149026853	exon8	NM_004130.4 : c.973T>C (p.W325R)	missense_variant	受检者: 杂合	VUS	糖原贮积症 XV 型,AR; 葡聚糖体肌病 2 型,AR
GYG1	chr3:149009321-149009321	exon5	NM_004130.4 : c.527C>A (p.T176K)	missense_variant	受检者: 杂合	VUS	糖原贮积症 XV 型,AR; 葡聚糖体肌病 2 型,AR

A · 表示数据库无收录。参考数据库版本为: Human Genome 38 (hg38/GRCh38)。

GYG1: NM\_004130.4:c.973T>C:p.W325R



GYG1: NM\_004130.4:c.527C>A:p.T176K



B

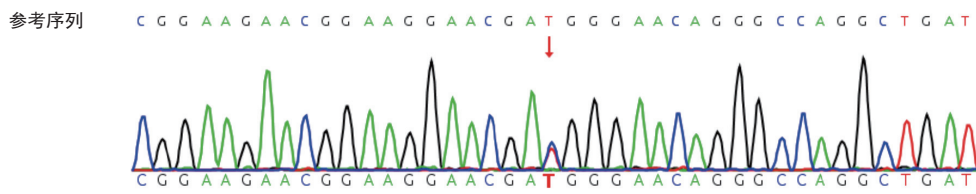
注: GYG1 为糖原蛋白-1; chr 为染色体; exon 为外显子; HGVS 为人类基因组变异协会; missense\_variant 为错义突变; VUS 为临床意义未明变异; AR 为常染色体隐性遗传。红色箭头示突变位点。

图 6 患者单核苷酸变异及插入/缺失检测结果 (A) 及基因测序峰图 (B)

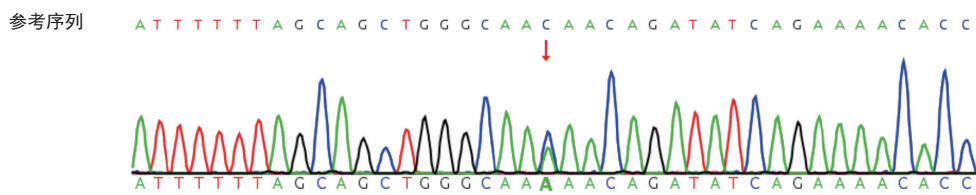
基因	突变位置	基因亚区	HGVS	突变类型	验证结果
GYG1	chr3:149026853-149026853	exon8	NM_004130.4 : c.973T>C (p.W325R)	missense_variant	母亲: 杂合
GYG1	chr3:149009321-149009321	exon5	NM_004130.4 : c.527C>A (p.T176K)	missense_variant	母亲: 杂合

A

GYG1: NM\_004130.4:c.973T>C:p.W325R



GYG1: NM\_004130.4:c.527C>A:p.T176K



B

注: GYG1 为糖原蛋白-1; chr 为染色体; exon 为外显子; HGVS 为人类基因组变异协会; missense\_variant 为错义突变。红色箭头示突变位点。

图 7 母亲基因检测结果 (A) 与基因测序峰图 (B)

糖原贮积症又称糖原贮积病、糖原沉积症,是一类由于先天性酶缺陷所造成的糖原代谢障碍疾病,多数属常染色体隐性遗传,少数为X-连锁隐性遗传和常染色体显性遗传。糖原贮积症是一组罕见的遗传性疾病,其特征是肌细胞中结构异常的糖原沉积,临床表现为运动耐受性降低或肌肉无力,这是由于糖原储存增加破坏收缩功能或底物周转减少而导致的<sup>[6-7]</sup>。目前已确定的共有16种不同的类型,其中11种表现为代谢性疾病<sup>[8]</sup>。其中*GYGI*基因编码GYG1,是一种负责糖原聚合成糖原蛋白的主要酶<sup>[9]</sup>,其基因突变会导致GYG1减少、缺失或功能异常,进而导致糖原合成的起始过程出现障碍,骨骼肌中糖原耗竭,心肌中糖原异常积累<sup>[10]</sup>,进一步会导致迟发性、进行性肢带型肌病,称为糖原贮积症XV型,也称为葡聚糖体肌病2型。有文献报道该病肌肉活检显示有空泡性肌病的特征,在组织化学和超微结构上与葡聚糖体肌病一致,这些患者的心脏通常不受影响<sup>[11]</sup>。本文报道的青少年男性,其基因检测提示*GYGI*基因片段突变,提示可能为糖原贮积症XV型,但其优先受累部位为心脏,以孤立性心肌肥厚为首发表现,与该文献报道心脏通常不受影响的结果不相符,但患者及家属拒绝行肌肉活检,为本文的局限之一。

糖原贮积症XV型是一种最近描述的由于GYG1缺乏导致的肌肉糖原生成障碍。GYG1在糖原合成的第一步起作用,是一种糖基转移酶,在自糖基化反应中催化从核苷二磷酸葡萄糖形成约10个葡萄糖残基的短链葡萄糖聚合物<sup>[12]</sup>。该疾病的组织病理学特征是存在葡聚糖体,其特点是异常结构的糖原未被 $\alpha$ -淀粉酶消化。常染色体隐性葡聚糖体肌病2型通常在成年期开始,并表现出肌肉无力分布的显著异质性,这使该疾病与其他肌糖原病区分开来。到目前为止,文献中报道的病例不到40例。本文中的青少年男性尚未出现肌无力表现,学习、工作及运动无明显异常,仅表现为心前区轻度疼痛,心肌优先受累,呈现出肥厚型心肌病表现,为糖原贮积症XV型的非典型表现,但未进行肌肉活检及心肌活检无法最终验证其准确性和异质性。推测其潜在机制为心肌与骨骼肌糖原代谢差异化导致,*GYGI*基因突变致心肌糖原异常沉积,表现为心肌细胞肥大/电重构,导致患者心肌肥厚及心电图ST-T改变。该患者目前年纪轻,随着年龄增长,是否可能逐渐出现局部/全身肌肉进行性无力,有待对该患者的进一步随访观察。

*GYGI*突变最早报道是一例27岁男性,该患者有运动耐力差、肌肉无力和与肥厚型心肌病相关的心律失常等症<sup>[13]</sup>,其主要临床表现为活动后出现心悸、头晕,伴有发作一次心室颤动,最终植入了植入式心律

转复除颤器。本例患者主要症状为与活动无关的胸痛,心电图及动态心电图可见明显ST-T改变、偶发室性早搏及偶发房性早搏,心脏彩超亦为肥厚型心肌病表现,暂未表现出明显室性心律失常,以后是否进一步进展为恶性心律失常不得而知,有赖于对该患者及母亲的长期随访观察。

Fanin等<sup>[14]</sup>发现了一个家族中具有其他*GYGI*突变和不同表型的7例患者,这些患者在成年期均出现缓慢进展的肌病,而没有心脏受累。其中4例患者发展为近端-远端肌肉无力,2例患者表现出孤立的近端肌肉无力,除1例患者外,其他患者的血清肌酸激酶均正常,所有患者的心电图和心脏超声检查均正常。到目前为止,由于*GYGI*突变导致的晚发性葡聚糖体肌病和近端无力症患者不到30例,这表明与糖原耗竭和心脏受累相关的突变比与葡聚糖体肌病和无心脏受累相关的突变要罕见得多,在GYG1缺乏症的肌病形式中,疾病进展和肌肉受累模式似乎可以非常多样甚至不对称<sup>[15]</sup>,本病例中的患者及母亲尚未出现肌肉受累。

糖原贮积症的诊断基于临床表现、血液化学检查、针肌电图、前臂缺血运动测试、全身肌肉磁共振成像、肌肉活检、生化检查和遗传筛查等。其中临床表现、血液化学、针肌电图的非典型表现可以为诊断提供初步方向。全身肌肉磁共振成像是一种诊断葡聚糖体肌病2型有重要价值的工具,虽然骨骼肌质量减少或肌肉萎缩在临床上具有提示意义,但通过磁共振成像可以对其进行精确量化<sup>[16]</sup>,可以作为非侵入性工具来表征肌肉受累模式并监测进展。本例患者未进行全身磁共振成像检查,当时心彩超发现心肌肥厚时,仅进一步完善了CMR,提示肥厚型心肌病,心肌肥厚本身也可以解释为心肌无力导致的代偿性肥厚,并不与既往发现的葡聚糖体肌病2型肌肉无力萎缩相矛盾。基因检测目前是疑诊/确诊糖原贮积症(包含XV型)的主要方法,从组织病理学角度来看,GYG1相关葡聚糖体的形态特征有助于将葡聚糖体肌病2型与其他罕见的葡聚糖体肌病区分开来,如包括分支酶或磷酸果糖激酶缺乏症的糖原生成障碍,以及RANBP2型和C3HC4型锌指蛋白1(RANBP2-type and C3HC4-type zinc finger containing 1, *RBCK1*)基因突变,在这种情况下,葡聚糖体肌病2型肌肉含有更大的圆形或椭圆形的肌膜下或细胞质内含物,超微结构上以分叶葡萄状结构为特征,并且每个小囊由正常结构和电子致密的糖原颗粒形成的薄环隔开<sup>[17]</sup>。基因检测对肥厚型心肌病患者是一项至关重要的检查,尤其是临床中见到的缺乏典型神经肌肉症状的年轻肥厚型心肌病患者。

在过去几年里,随着新的代谢紊乱的发现,糖原贮积症领域得到了广泛拓展,同时也使新的代谢途径得以阐明,但目前临床上的确诊率仍很低。近年来,已收集到一定的证据表明,不同类型的糖原贮积症患者进行运动训练可以改善运动耐量并增加脂肪酸氧化<sup>[7]</sup>;对于糖原贮积症Ⅲ型,据报道高蛋白饮食可以改善心肌病<sup>[18]</sup>。本文患者基因检测考虑糖原贮积症XV型可能,主要表现为心肌肥厚,无明显心力衰竭、心律失常、肌无力等表现,仅予以控制心室率、改善心肌重构、营养心肌等对症治疗。针对糖原贮积症,临床上目前治疗手段有限,尚未出现特效治疗方法,更多是对症治疗,如针对出现肌无力、心肌肥厚、心力衰竭及心律失常等症状的对症治疗,缺乏对基因层面的有效治疗,大部分患者远期预后欠佳。期望随着医疗技术的发展,临床医生及患者的重视,能大幅度提高糖原贮积症的确诊率,让罕见病不再“罕见”,相信届时会出现更多有效的治疗手段(如酶替代疗法、基因治疗等),为更多糖原贮积症及其他基因疾病患者带来希望,提高远期预后及生活质量。

**利益冲突声明** 作者与所涉及药厂或药物公司无利益牵涉

#### 参考文献

- [1] 国家心血管病中心心肌病专科联盟,中国医疗保健国际交流促进会心血管病精准医学分会,宋雷,等.中国心肌病综合管理指南2025[J].中国循环杂志,2025,40(5):420-462.
- [2] Ommen SR, Mital S, Burke MA, et al. 2020 AHA/ACC guideline for the diagnosis and treatment of patients with hypertrophic cardiomyopathy: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines[J]. J Am Coll Cardiol, 2020, 76(25): 3022-3055.
- [3] Elliott PM, Anastakis A, Borger MA, et al. 2014 ESC guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the task force for the diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC)[J]. Eur Heart J, 2014, 35(39): 2733-2779.
- [4] Dai J, Li Z, Huang W, et al. RBM20 is a candidate gene for hypertrophic cardiomyopathy[J]. Can J Cardiol, 2021, 37(11): 1751-1759.
- [5] 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.
- [6] Hedberg-Oldfors C, Mensch A, Visuttijai K, et al. Polyglucosan myopathy and functional characterization of a novel GYG1 mutation[J]. Acta Neurol Scand, 2018, 137(3): 308-315.
- [7] Preisler N, Haller RG, Vissing J. Exercise in muscle glycogen storage diseases[J]. J Inher Metab Dis, 2015, 38(3): 551-563.
- [8] Finsterer J. Update review about metabolic myopathies[J]. Life (Basel), 2020, 10(4): 43.
- [9] Hedberg-Oldfors C, Oldfors A. Polyglucosan storage myopathies[J]. Mol Aspects Med, 2015, 46: 85-100.
- [10] Roach PJ, Depaoli-Roach AA, Hurley TD, et al. Glycogen and its metabolism: some new developments and old themes[J]. Biochem J, 2012, 441(3): 763-787.
- [11] Desikan M, Scalco RS, Manole A, et al. GYG1 causing progressive limb girdle myopathy with onset during teenage years (polyglucosan body myopathy 2)[J]. Neuromuscul Disord, 2018, 28(4): 346-349.
- [12] Malfatti E, Nilsson J, Hedberg-Oldfors C, et al. A new muscle glycogen storage disease associated with glycogenin-1 deficiency[J]. Ann Neurol, 2014, 76(6): 891-898.
- [13] Kollberg G, Tulinius M, Gilljam T, et al. Cardiomyopathy and exercise intolerance in muscle glycogen storage disease 0[J]. N Engl J Med, 2007, 357(15): 1507-1514.
- [14] Fanin M, Torella A, Savarese M, et al. GYG1 gene mutations in a family with polyglucosan body myopathy[J]. Neurol Genet, 2015, 1(3): e21.
- [15] Laforêt P, Malfatti E, Vissing J. Update on new muscle glycogenosis[J]. Curr Opin Neurol, 2017, 30(5): 449-456.
- [16] Lefeuve C, Schaeffer S, Carlier RY, et al. Glycogenin-1 deficiency mimicking limb-girdle muscular dystrophy[J]. Mol Genet Metab Rep, 2020, 24: 100597.
- [17] Lefort P, Malfatti E, Visuttaj J, et al. Update on new muscle glycogenosis[J]. Curr Opin Neurol, 2009, 22(1): 1-10.
- [18] Burda P, Hochuli M. Hepatic glycogen storage disorders: what have we learned in recent years?[J]. Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 2015, 18(4): 415-421.

收稿日期:2025-07-02 责任编辑:张刘锋