

· 综述 ·

# 肥厚型心肌病患者左心室纤维化特点及延迟钆增强心脏磁共振的临床应用现状

杨钰粒, 赵铭哲, 于 瀛\*, 李毅刚\*

上海交通大学医学院附属新华医院心内科, 上海 200092

**[摘要]** 肥厚型心肌病(hypertrophic cardiomyopathy, HCM)是最常见的心脏遗传性疾病,因其高致死率而备受关注。该疾病的心肌纤维化在病理、临床进展和影像学上有着独特性。多项研究显示HCM患者的不良预后与左心室纤维化程度密切相关。延迟钆增强心脏磁共振(late gadolinium enhancement cardiac magnetic resonance, LGE-CMR)是评估HCM患者左心室纤维化程度的金标准,有效运用LGE-CMR定量评估HCM患者纤维化程度有望成为HCM诊治的重要手段。

**[关键词]** 肥厚型心肌病;心肌纤维化;延迟钆增强心脏磁共振

**[中图分类号]** R542.2

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-4368(2019)11-1676-05

**doi:** 10.7655/NYDXBNS20191131

## Features of left ventricle fibrosis in the patients with hypertrophic cardiomyopathy and the current status of clinical evaluation for the late gadolinium enhancement cardiac magnetic resonance

Yang Yuli, Zhao Mingzhe, Yu Ying\*, Li Yigang\*

Department of Cardiology, Xinhua Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200092, China

**[Abstract]** Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is the most common genetic heart disease, attracted much attention because of high mortality. The features of pathology, clinical progress and imaging of myocardial fibrosis in HCM patients are unique. Several studies have shown that the poor prognosis of HCM patients is closely related to the degree of left ventricular fibrosis. The late gadolinium enhancement cardiac magnetic resonance (LGE-CMR) is the gold standard to assess the degree of left ventricle fibrosis. Effective utilization of LGE-CMR in the assessment of myocardial fibrosis in HCM patients is expected to be an important means of diagnosis and treatment of HCM.

**[Key words]** hypertrophic cardiomyopathy; myocardial fibrosis; late gadolinium enhancement cardiac magnetic resonance

[J Nanjing Med Univ, 2019, 39(11): 1676-1680]

### 1 肥厚型心肌病左心室纤维化特点

#### 1.1 流行病学

肥厚型心肌病(hypertrophic cardiomyopathy, HCM)是一种以心肌肥厚为特征的心肌疾病,诊断

标准为影像学检查发现任一左心室壁厚度 $\geq 15$  mm,且排除其他可引起心室壁增厚的原因。HCM的人群发病率为1:500,基因携带率为1:200,是最常见的心脏遗传性疾病<sup>[1]</sup>。HCM患者心力衰竭的发生率为50%,房颤的发生率为22.5%<sup>[2]</sup>,卒中的发生率为6%<sup>[3]</sup>。该人群年病死率为2%~4%<sup>[4]</sup>,其中1/3死于猝死<sup>[4]</sup>,是青年人或“健康人”心源性猝死(sudden cardiac death, SCD)的常见原因之一<sup>[5]</sup>;另有1/4的HCM患者死于心衰<sup>[4]</sup>。多项研究发现,HCM患者的不良预后与左心室纤维化程度密切相关<sup>[6-7]</sup>。

**[基金项目]** 国家自然科学基金重点项目(81530015);上海申康医院发展中心(16CR2019A)

\*通信作者(Corresponding author), E-mail: yuying@xinhumed.com.cn;liyigang@xinhumed.com.cn

## 1.2 肥厚型心肌病左心室纤维化特点

心肌纤维化(myocardial fibrosis)指心肌细胞之间胶原沉积过度,胶原浓度、容积分数明显升高,造成胶原比例失调和排列无规律<sup>[8]</sup>。虽然,心肌纤维化是多种心脏疾病左心室重塑的共同病理基础;但是HCM患者的左心室纤维化在病理、临床进展和影像学上有着其独特性。

HCM患者左心室纤维化的病理特点主要有分布广、程度高、分布不均一、肥厚程度与纤维化相关以及早发性,具体表现为:①72%~96%的患者存在不同程度的左室纤维化<sup>[9-11]</sup>;②左心室各个节段纤维化程度不均匀,可从无纤维化到71%的纤维化<sup>[12]</sup>;③纤维化程度高,可达左心室心肌质量的4%~19%<sup>[2,11,13]</sup>,是高血压心肌肥厚患者的3倍以上<sup>[6]</sup>;④间质纤维化和替代性纤维变性(即瘢痕)是HCM患者最主要的左心室纤维化类型,两者的比例为8:1<sup>[13]</sup>,血管周围纤维化在HCM患者中并不显著<sup>[6]</sup>;⑤胶原纤维排列紊乱,增厚的纤维可围绕心肌细胞形成密集的纤维网<sup>[6]</sup>;⑥心肌肥厚越严重的心室节段纤维化程度越严重<sup>[14-16]</sup>;⑦纤维化程度与心肌排列紊乱程度无关,在心肌细胞排列正常的肥厚和/或非肥厚左心室节段中均会出现胶原基质,纤维成分的数量和厚度显著增加<sup>[6]</sup>。

## 1.3 HCM患者左心室纤维化与不良预后

HCM患者左心室纤维化进展快,且与不良预后相关性高<sup>[17]</sup>,具体表现如下:①纤维化程度越高的患者预后越差<sup>[11,18]</sup>,其中较高的瘢痕程度(26%~50%)与室速发生率呈正相关性<sup>[7]</sup>;②左心室纤维化呈进行性发展,不仅原有纤维化的节段纤维化程度会加重,而且原先没有纤维化的节段也会进展为纤维化<sup>[11]</sup>;③心肌纤维化程度越高的患者以及左心室收缩功能降低的患者,纤维化进展速度越快<sup>[18]</sup>;④患者于发病早期就可以表现出显著的左心室纤维化<sup>[6]</sup>;⑤心尖肥厚型心肌病患者纤维化进展程度明显快于流出道梗阻型患者<sup>[11]</sup>;⑥纤维化程度不仅影响左心室舒张功能,而且会降低肥厚节段的收缩功能,并造成左心室复极时间(即QTc间期)延长<sup>[12,14]</sup>。

HCM患者主要不良预后有心肌肥厚;舒张功能、收缩功能受限,严重时可出现心衰;房颤、卒中以及室性心律失常。

## 2 延迟钆增强(late gadolinium enhancement, LGE)心脏磁共振在HCM的临床应用现状

### 2.1 不同疾病LGE心脏磁共振的特点

在LGE心脏磁共振上,HCM患者的LGE出现在

厚度 $\geq 10$  mm的心室节段,且主要位于左心室乳头肌水平的节段<sup>[14]</sup>。斑片状LGE密度增高影(病理上等同于瘢痕)只出现于心肌肥厚的部位(室间隔多见)以及室间隔与右心室交界处,不累及心内膜<sup>[9]</sup>。与之不同,冠心病患者的瘢痕位于梗死区域的心内膜,扩张型心肌病患者的瘢痕呈弥漫性分布于整个左心室心肌中层<sup>[19]</sup>,而高血压和主动脉狭窄引起的左心室肥厚很少见到瘢痕<sup>[9]</sup>。

### 2.2 LGE磁共振是评估HCM左心室纤维化的金标准

心肌纤维化的定性和定量对HCM患者病程进展及预后有着重要的预测作用。LGE心脏磁共振是评估HCM患者左心室纤维化程度的金标准<sup>[20]</sup>。造影剂钆-二乙烯三胺五乙酸(Gd-DTPA)能够通过血管壁,但是不能通过正常细胞膜<sup>[21]</sup>。正常情况下,造影剂从血管进入左心室各个节段细胞间质,再回到血管从而被排泄出心脏的时间是相等的,而且是迅速的。由于HCM患者发生心肌纤维化,正常的心肌细胞被胶原瘢痕取代,心肌细胞排列紊乱,相应的细胞外间隙增大,对比剂在细胞外的浓度升高,单位像素心肌内钆浓度增加,胶原和瘢痕会延迟造影剂从心脏排泄,在影像上表现为局部心肌延迟强化显像<sup>[7]</sup>。每个截面该延迟强化显像面积的总和占左心室总面积的百分比被称为左心室钆延迟增强百分数(LGE%)<sup>[22]</sup>。然而,这个金标准的准确性却受到阈值强度设定的影响。

### 2.3 LGE磁共振在HCM中的应用

#### 2.3.1 磁共振成像在HCM的应用

相对于超声心动图,磁共振成像可更清楚地显示左心室侧壁、后壁及心尖部的肥厚范围与程度,且可提供心肌内部信号,同时也能与心肌其他病变如结节病、限制性心肌病等病变相鉴别<sup>[23]</sup>。由于磁共振成像优于超声,磁共振优先用于HCM的诊断和疾病严重程度的评估。不同的磁共振成像方法对应HCM不同指标的检测:稳态自由旋进成像(steady-state free precession, SSFP)利用心肌和血液的高对比度和高时间分辨率可以准确测量室壁厚度和心肌质量,对心脏结构进行形态学评价以及心功能测量,可以定义HCM所有表型;T2加权成像能显示与HCM患者胸痛或晕厥相关的心肌水肿或炎症情况;磁共振标记磁共振成像可以定量计算室壁面的运动和应变能力,对评价心肌有重要意义;灌注成像可提供具有高时效性的血流和心肌循环情况,静息时对HCM行灌注成像,压力测试会引起左室流出道(left ventricle outflow tract, LVOT)梗阻或血压突然

改变;T1和T2映射成像技术能够在无造影剂的情况下识别HCM患者心肌损伤的情况,心肌原始T1值不仅能在LGE区域表达,也可在无LGE区域表达,T1映射成像可区分HCM心肌瘢痕和间质纤维化。钆注射前后的T1映射成像为细胞外体积分数提供信息,与心肌壁厚最大值正相关。研究已表明与心肌T1和血液T1值的比值相比,LGE与HCM心肌形态学和功能异常的关系更密切。T2映射成像有助于确定心肌在T2加权成像中高强度的存在。目前为止,T1和T2映射成像对HCM危险分层的临床意义还未确认<sup>[24]</sup>。

### 2.3.2 LGE磁共振在HCM中的现状

LGE磁共振不仅是评估HCM患者左心室纤维化程度的金标准,对HCM预后更有显著意义。多项研究发现,LGE阳性与LGE阴性的HCM患者SCD的年发生率为1.28%、0.32%,最终OR值为3.40。LGE对预测未来心脏事件的敏感性和特异性为0.83和0.45。LGE阳性患者5年内发生SCD事件的概率为6.4%,同时,LGE阳性患者的心源性死亡和全因死亡率均显著上升<sup>[25]</sup>。LGE磁共振还能预测HCM患者室性心律失常的发生,HCM伴室性心律失常发作的患者LGE分布更广泛,HCM患者LGE阳性>4个节段时可以有效预测室性心律失常的发生<sup>[26]</sup>。在结果分析中,选取左心室中的正常心肌(即信号最低的心肌)作为非强化区域(即对照区域),计算机通过软件计算出该面积的信号强度平均值和标准差(standard deviation,SD)。临床上常用的阈值设定包括信号强度平均值+2SD、4SD和5SD,以及半峰全宽(full width at half maxima,FWHM)的方法。以信号强度平均值+2SD为例,该阈值的设定就是以对照区域信号强度平均值加上2SD作为阈值,左心室各个节段凡是高于该阈值的区域被定义为LGE区域。左心室LGE%就是计算超过该阈值的面积占整个左心室面积的百分比。所谓FWHM,即软件得到图像后,将LGE最显著区域的信号强度平均值的一半作为阈值进行LGE%的测量。因此,对于同1例HCM患者,设定不同阈值所获得的LGE%是不同的<sup>[13,22]</sup>。阈值设置得越高,LGE%就越低。由此可见,作为“金标准”的LGE磁共振在进行HCM纤维化程度定量分析时却存在标准不统一和结果不能类比的现状。

Flett等<sup>[22]</sup>利用信号强度平均值+2SD、3SD、4SD、5SD、6SD和半峰全宽作为阈值与人工测量的LGE%结果在HCM患者上进行了比较,结果发现以FWHM为阈值所获得的LGE%与人工测量的结果最

为接近且重复性最高,信号强度平均值+5SD/6SD为阈值所获得的LGE%精确性略逊于FWHM法<sup>[22]</sup>。但是,用FWHM作为阈值进行测量要求患者左心室必须存在高亮的坏死灶,这不适用于多发散在纤维灶或均匀灰度病灶,故该方法在实际应用中存在较大的局限性。多项研究发现,当以信号强度平均值+2SD作为阈值所获得的LGE%是FWHM、信号强度平均值+6SD或者手工测量法所获得数值的2倍以上<sup>[13,22]</sup>。病理和LGE-CMR结果对比研究发现,信号强度平均值+4SD或者5SD为阈值获得的LGE%与病理所获得的间质纤维化+瘢痕占左心室质量百分比最为接近;以信号强度平均值+10SD为阈值测得的LGE%最能准确反映患者左心室瘢痕程度<sup>[13]</sup>。

那么以信号强度平均值+2SD为阈值获得的LGE%真的高估了HCM患者的左心室纤维化程度吗?Moon等<sup>[12]</sup>通过病理结果发现,信号强度平均值+2SD的阈值设定方法可以检测到心室节段内胶原蛋白含量>15%的区域。虽然胶原蛋白含量的增加并不等同于纤维化,但是,异常胶原基质的增加,特别是Ⅲ型和Ⅳ型胶原,可影响心室收缩和舒张的速率及范围<sup>[27]</sup>。研究发现,91%的HCM患者存在舒张功能异常<sup>[28]</sup>。笔者认为以信号强度平均值+2SD为阈值所获得的LGE%也许在反映左心室舒张功能上比信号强度平均值+5SD更佳。需要指出的是,当病理上心肌纤维化程度达60%的时候,LGE心脏磁共振同样会过高估计纤维化程度<sup>[13]</sup>。因此,可以选取平均信号强度+5SD作为阈值,用来检测患者实际纤维化程度及纤维化进展程度,而以平均信号强度+2SD作为阈值,反映患者体内胶原含量是否增加,以提示是否需要采取相应干预措施。

### 2.4 LGE磁共振对HCM的重要性

与心脏超声检查相比,磁共振不仅更能清楚地检测心脏各个节段心肌的肥厚程度,提高HCM的早期诊断率,还能为治疗提供依据。研究发现,LGE%与HCM患者的心衰致死率、全因死亡率和心血管事件死亡率密切相关<sup>[29-30]</sup>。LGE%越高,猝死风险越大。当LGE%达到10%时,即与患者的不良预后紧密联系<sup>[20]</sup>。同时,HCM的纤维化进展是导致不良预后的重要原因,LGE每增加10%,心脏猝死的风险增加40%<sup>[25]</sup>。在HCM患者中,识别SCD的风险至关重要。有研究证实植入除颤仪(implanted-cardiac defibrillator,ICD)是包括药物预防在内的有效预防SCD的唯一治疗策略,可以有效改善患者不良预后,降低HCM患者的死亡率,延长患者寿命<sup>[31-32]</sup>。HCM患

者作为一级预防室速/室颤植入ICD的发生率为4%,作为二级预防植入ICD的概率为10%,LGE可作为HCM患者一级预防植入ICD的选择标准<sup>[32]</sup>。运用LGE磁共振可对HCM进行危险分层:LGE% $\geq$ (33 $\pm$ 19)%为高风险;LGE% $\geq$ (15 $\pm$ 16)%为中风险;LGE% $\geq$ (10 $\pm$ 11)%为低风险。对HCM进行个体化分析和危险分层,有助于改善HCM患者不良预后<sup>[31]</sup>。因此,LGE% $\geq$ 10%有望成为HCM患者植入ICD的临床依据之一。

## 2.5 HCM的其他治疗方法

目前为止,HCM患者的治疗手段非常有限<sup>[33]</sup>,植入性ICD、房颤射频消融以及手术切除肥厚心肌等治疗无法从根本上改变疾病进程,逆转肥厚<sup>[34]</sup>和/或纤维化是该疾病治疗的靶向和未来研究方向。纤维化信号通路的激活<sup>[35]</sup>以及心肌纤维化的发生可早于形态学的改变,基因阳性表型阴性的HCM患者血清I型前胶原C端前体肽段(C-terminal propeptide of type I procollagen, PCIP)水平高出正常人31%,而且这种程度的纤维化尚不能被影像学检查所发现<sup>[36]</sup>。研究发现,只有在心肌肥厚发生之前接受氯沙坦治疗才可以减轻HCM的心肌肥厚程度和减缓纤维化程度进展<sup>[37-38]</sup>。心脏磁共振中的LGE方法或者其他新技术是否可作为HCM患者早期纤维化的检查手段尚待进一步研究。

综上所述,HCM患者左心室纤维化发生率高,对疾病的影响较大。因此,左心室纤维化程度的评估对于HCM患者的诊治是非常重要的。尽管LGE心脏磁共振已成为检测HCM患者心肌纤维化程度的金标准,其临床地位已经获得广泛的认同,但在定量方面仍然存在问题。早期研究多以平均信号强度+2SD作为阈值,近来越来越多的研究人员采用平均信号强度+5SD作为阈值,这不仅造成了不同研究结果所获得的HCM患者纤维化发生率和程度的差异,也对LGE%的临床意义产生影响。究竟哪种阈值设定方法所获得的LGE%最佳并可能成为统一的标准,尚有待更多的临床研究来证实。

## [参考文献]

[1] Semsarian C, Ingles J, Maron MS, et al. New perspectives on the prevalence of hypertrophic cardiomyopathy [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 65(12): 1249-1254  
[2] Maron MS. Contrast-enhanced CMR in HCM: What lies behind the bright light of LGE and why it now matters [J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2013, 6(5): 597-599  
[3] Maron BJ, Olivetto I, Bellone P, et al. Clinical profile of

stroke in 900 patients with hypertrophic cardiomyopathy [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2002, 39(2): 301-307

- [4] Spirito P, Bellone P, Harris KM, et al. Magnitude of left ventricular hypertrophy and risk of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy [J]. *N Engl J Med*, 2000, 342(24): 1778-1785  
[5] Maron BJ, Ommen SR, Semsarian C, et al. Hypertrophic cardiomyopathy: present and future, with translation into contemporary cardiovascular medicine [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 64(1): 83-99  
[6] Shirani J, Pick R, Roberts WC, et al. Morphology and significance of the left ventricular collagen network in young patients with hypertrophic cardiomyopathy and sudden cardiac death [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2000, 35(1): 36-44  
[7] Nazarian S, Bluemke DA, Lardo AC, et al. Magnetic resonance assessment of the substrate for inducible ventricular tachycardia in nonischemic cardiomyopathy [J]. *Circulation*, 2005, 112(18): 2821-2825  
[8] van Putten S, Shafieyan Y, Hinz B, et al. Mechanical control of cardiac myofibroblasts [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2016, 93: 133-142  
[9] Rudolph A, Abdel-Aty H, Bohl S, et al. Noninvasive detection of fibrosis applying contrast-enhanced cardiac magnetic resonance in different forms of left ventricular hypertrophy: relation to remodeling [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 53(3): 284-291  
[10] Almaas VM, Haugaa KH, Strøm EH, et al. Noninvasive assessment of myocardial fibrosis in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy [J]. *Heart*, 2014, 100(8): 631-638  
[11] Todiere G, Aquaro GD, Piaggi P, et al. Progression of myocardial fibrosis assessed with cardiac magnetic resonance in hypertrophic cardiomyopathy [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 60(10): 922-929  
[12] Moon JC, Reed E, Sheppard MN, et al. The histologic basis of late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance in hypertrophic cardiomyopathy [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 43(12): 2260-2264  
[13] Moravsky G, Ofek E, Rakowski H, et al. Myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy: accurate reflection of histopathological findings by CMR [J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2013, 6(5): 587-596  
[14] Choudhury L, Mahrholdt H, Wagner A, et al. Myocardial scarring in asymptomatic or mildly symptomatic patients with hypertrophic cardiomyopathy [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2002, 40(12): 2156-2164  
[15] Lamke GT, Allen RD, Edwards WD, et al. Surgical pathology of subaortic septal myectomy not associated with hypertrophic cardiomyopathy: a study of 204 cases (1996-

- 2000)[J]. *Cardiovasc Pathol*, 2003, 12(3):149-158
- [16] Varnava AM, Elliott PM, Sharma S, et al. Hypertrophic cardiomyopathy: the interrelation of disarray, fibrosis, and small vessel disease[J]. *Heart*, 2000, 84(5):476-482
- [17] Raman B, Ariga R, Spartera M, et al. Progression of myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy: mechanisms and clinical implications [J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2019, 20(2):157-167
- [18] Choi HM, Kim KH, Lee JM, et al. Myocardial fibrosis progression on cardiac magnetic resonance in hypertrophic cardiomyopathy[J]. *Heart*, 2015, 101(11):870-876
- [19] 程流泉, 高元桂, 赵倩. 心肌病的磁共振成像诊断[J]. *中华保健医学杂志*, 2008, 10(5):321-325
- [20] Weng Z, Yao J, Chan RH, et al. Prognostic value of LGE-CMR in HCM: a Meta-analysis[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2016, 9(12):1392-1402
- [21] Moon JC. What is late gadolinium enhancement in hypertrophic cardiomyopathy? [J]. *Rev Esp Cardiol*, 2007, 60(1):1-4
- [22] Flett AS, Hasleton J, Cook C, et al. Evaluation of techniques for the quantification of myocardial scar of differing etiology using cardiac magnetic resonance [J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2011, 4(2):150-156
- [23] 刘圆, 孟浩宇, 杜颖强, 等. 心尖肥厚型心肌病的临床特征和预后及左室造影的诊断价值[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2018, 38(2):225-229
- [24] Amano Y, Kitamura M, Takano H, et al. Cardiac MR Imaging of hypertrophic cardiomyopathy: techniques, findings, and clinical relevance [J]. *Magn Reson Med Sci*, 2018, 17(2):120-131
- [25] He D, Ye M, Zhang L, et al. Prognostic significance of late gadolinium enhancement on cardiac magnetic resonance in patients with hypertrophic cardiomyopathy [J]. *Heart Lung*, 2018, 47(2):122-126
- [26] Amano Y, Suzuki Y, Yanagisawa F, et al. Relationship between extension or texture features of late gadolinium enhancement and ventricular tachyarrhythmias in hypertrophic cardiomyopathy [J]. *Biomed Res Int*, 2018, 2018:4092469
- [27] Kitamura M, Shimizu M, Ino H, et al. Collagen remodeling and cardiac dysfunction in patients with hypertrophic cardiomyopathy: the significance of type III and VI collagens [J]. *Clin Cardiol*, 2001, 24(4):325-329
- [28] Avegliano G, Costabel JP, Huguet M, et al. Influence of dynamic obstruction and hypertrophy location on diastolic function in hypertrophic cardiomyopathy [J]. *J Cardiovasc Med(Hagerstown)*, 2014, 15(3):207-213
- [29] Maron MS, Appelbaum E, Harrigan CJ, et al. Clinical profile and significance of delayed enhancement in hypertrophic cardiomyopathy [J]. *Circ Heart Fail*, 2008, 1(3):184-191
- [30] O'Hanlon R, Grasso A, Roughton M, et al. Prognostic significance of myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 56(11):867-874
- [31] Doesch C, Tülümen E, Akin I, et al. Incremental benefit of late gadolinium cardiac magnetic resonance imaging for risk stratification in patients with hypertrophic cardiomyopathy [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):6336
- [32] O'Mahony C, Akhtar MM, Anastasiou Z, et al. Effectiveness of the 2014 European Society of Cardiology guideline on sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis [J]. *Heart*, 2019, 105(8):623-631
- [33] Spoladore R, Maron MS, D'Amato R, et al. Pharmacological treatment options for hypertrophic cardiomyopathy: high time for evidence [J]. *Eur Heart J*, 2012, 33(14):1724-1733
- [34] Green EM, Wakimoto H, Anderson RL, et al. A small-molecule inhibitor of sarcomere contractility suppresses hypertrophic cardiomyopathy in mice [J]. *Science*, 2016, 351(6273):617-621
- [35] Kim JB, Porreca GJ, Song L, et al. Polony multiplex analysis of gene expression (PMAGE) in mouse hypertrophic cardiomyopathy [J]. *Science*, 2007, 316(5830):1481-1484
- [36] Ho CY, López B, Coelho-Filho OR, et al. Myocardial fibrosis as an early manifestation of hypertrophic cardiomyopathy [J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(6):552-563
- [37] Teekakirikul P, Eminaga S, Toka O, et al. Cardiac fibrosis in mice with hypertrophic cardiomyopathy is mediated by non-myocyte proliferation and requires TGF- $\beta$  [J]. *J Clin Invest*, 2010, 120(10):3520-9120
- [38] Axelsson A, Iversen K, Vejstrup N, et al. Functional effects of losartan in hypertrophic cardiomyopathy - a randomised clinical trial [J]. *Heart*, 2016, 102(4):285-291

[收稿日期] 2018-10-08