

- cardiomyopathy[J]. *Rev Port Cardiol*, 2016, 35(5):253-260.
- [30] Broch K, Murbraech K, Andreassen AK, et al. Contemporary outcome in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy[J]. *Am J Cardiol*, 2015, 116(6):952-959.
- [31] Hoit BD. The Pythian left atrium: predicting LV reverse remodeling and cardiovascular events in new-onset dilated cardiomyopathy[J]. *J Card Fail*, 2016, 22(4):280-282.
- [32] Moon J, Shim CY, Kim YJ, et al. Left atrial volume as a predictor of left ventricular functional recovery in patients with dilated cardiomyopathy and absence of delayed enhancement in cardiac magnetic resonance[J]. *J Card Fail*, 2016, 22(4):265-271.
- [33] Ikeda Y, Inomata T, Fujita T, et al. Cardiac fibrosis detected by magnetic resonance imaging on predicting time course diversity of left ventricular reverse remodeling in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy[J]. *Heart Vessels*, 2016, 31(11):1817-1825.
- [34] Merlo M, Gobbo M, Stolfo D, et al. The prognostic impact of the evolution of RV function in idiopathic DCM[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2016, 9(9):1034-1042.
- [35] Stolfo D, Merlo M, Pinamonti B, et al. Early improvement of functional mitral regurgitation in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy[J]. *Am J Cardiol*, 2015, 115(8):1137-1143.
- [36] Ahmad F, Seidman JG, Seidman CE. The genetic basis for cardiac remodeling[J]. *Annu Rev Genomics Hum Genet*, 2005, 6(1):185-216.
- [37] Dal Ferro M, Stolfo D, Altinier A, et al. Association between mutation status and left ventricular reverse remodelling in dilated cardiomyopathy[J]. *Heart*, 2017, 103(21):1704-1710.
- [38] Rossi A, Dini FL, Faggiano P, et al. Independent prognostic value of functional mitral regurgitation in patients with heart failure. A quantitative analysis of 1 256 patients with ischaemic and non-ischaemic dilated cardiomyopathy[J]. *Heart*, 2011, 97(20):1675-1680.
- [39] Merlo M, Pyxaras SA, Pinamonti B, et al. Prevalence and prognostic significance of left ventricular reverse remodeling in dilated cardiomyopathy receiving tailored medical treatment[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 57(13):1468-1476.
- [40] Aleksova A, Carriere C, Zecchin M, et al. New-onset left bundle branch block independently predicts long-term mortality in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy: data from the Trieste Heart Muscle Disease Registry[J]. *Europace*, 2014, 16(10):1450-1459.
- [41] Aleksova A, Merlo M, Zecchin M, et al. Impact of atrial fibrillation on outcome of patients with idiopathic dilated cardiomyopathy: data from the Heart Muscle Disease Registry of Trieste[J]. *Clin Med Res*, 2010, 8(3-4):142-149.

收稿日期: 2019-01-16

梗阻性肥厚型心肌病治疗方法的现状与进展

熊峰

(西南交通大学附属医院 成都市第三人民医院心内科 成都市心血管病研究所, 四川 成都 610031)

【摘要】梗阻性肥厚型心肌病是一种以室间隔非对称性肥厚、二尖瓣前叶收缩期前向运动征、左室流出道梗阻和不同程度的二尖瓣反流为主要特征的常染色体显性遗传性疾病。目前该病可通过药物、外科手术、经皮室间隔化学消融术等方式治疗,从而改善患者的临床症状,减少并发症及预防心源性猝死。现就梗阻性肥厚型心肌病治疗方法的现状与进展做一综述。

【关键词】梗阻性肥厚型心肌病;室间隔心肌切除术;经皮室间隔化学消融术;射频导管消融术

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2019.06.013

Current Status and Progress of Treatment of Hypertrophy Obstructive Cardiomyopathy

XIONG Feng

(The Affiliated Hospital of Southwest Jiaotong University, The Third People's Hospital of Chengdu, Chengdu Institute of Cardiovascular Diseases, Chengdu 610031, Sichuan, China)

【Abstract】 Hypertrophic obstructive cardiomyopathy is an autosomal dominant genetic disease characterized by ventricular septal asymmetry hypertrophy, systolic anterior motion, left ventricular outflow tract gradient, and varying degrees of mitral regurgitation. At present, the disease can be treated by drugs, surgery, percutaneous transluminal septal myocardial ablation, etc, which greatly improves the clinical symptoms of patients, reduce complications and prevents sudden cardiac death. The current status and progress of treatment for hypertrophic obstructive cardiomyopathy are reviewed in this article.

【Key words】 Hypertrophic obstructive cardiomyopathy; Ventricular septal myectomy; Percutaneous transluminal septal myocardial ablation; Radiofrequency catheter ablation

2014 年 ESC/HCM 指南认为^[1], 肥厚型心肌病 (hypertrophic cardiomyopathy, HCM) 是指左室室壁增厚, 而不能单纯由异常心脏负荷所解释; 任意成像方式如超声心动图、心脏磁共振成像或计算机断层扫描均显示左室一个或多个节段室壁厚度 ≥ 15 mm。而根据左室流出道压力阶差 (left ventricular outflow tract gradient, LVOTG), HCM 可分为梗阻性 HCM (hypertrophic obstructive cardiomyopathy, HOCM)、非梗阻性 HCM 和隐匿梗阻性 HCM^[1]。

其中, HOCM 是指安静时 LVOTG ≥ 30 mm Hg (1 mm Hg=0.133 3 kPa)^[1], 以室间隔非对称性肥厚、二尖瓣前叶收缩期前向运动 (systolic anterior motion, SAM) 征、左室流出道梗阻 (left ventricular outflow tract obstruction, LVOTO) 和不同程度的二尖瓣反流为特征的遗传性心肌病^[2], 是导致 35 岁以下人群及年轻运动员心源性猝死的主要原因^[3]。其临床表现因发病年龄、疾病的进展和症状的严重程度而不同, 常导致胸痛、晕厥和呼吸困难^[1]。

目前的治疗主要集中于改善临床症状, 减少并发症及预防心源性猝死, 而本文主要针对 HOCM 的治疗现状与进展进行综述。

1 非侵入性治疗

1.1 一般治疗

HOCM 患者应少食, 限制碳水化合物、酒精的摄入, 避免脱水^[4]。同时应避免竞技类的体育运动, 但中等强度的个性化锻炼已被证明可改善客观的健康指标, 包括心率恢复、运动时长、运动耐力、主观临床状况和身体机能^[5]。另外, 动、静脉扩张剂如硝酸盐和磷酸二酯酶 5 型抑制剂, 可加剧 LVOTO, HOCM 患者应尽可能避免^[1]。

1.2 药物治疗

β 受体阻滞剂作为治疗 HOCM 的一线用药, 可减轻静息或应激状态的 LVOTO, 缓解临床症状^[1]。因此, 对于有症状的 HOCM 患者, 若无禁忌证, 应从小剂量开始服用, 并逐渐加至最大耐受量, 在无不良反应的前提下可坚持长期甚至终身用药, 避免突然停药^[1]。

若患者对 β 受体阻滞剂不耐受或有禁忌证, 则启动非二氢吡啶类钙通道阻滞剂 (维拉帕米或地尔硫草)^[4], 指南推荐首先以维拉帕米改善症状, 但对 LVOTG >100 mm Hg、肺动脉收缩压升高或窦性心动过缓的患者, 维拉帕米应在密切监测下使用^[1]。有数据表明, 使用钙通道阻滞剂治疗的患者比使用 β 受体阻滞剂治疗的患者不良反应要少^[6]; 因此, 有建议认为可以地尔硫草作为一线药物开始治疗^[4], 而指南也表

明当患者对 β 受体阻滞剂或维拉帕米均不耐受时, 可考虑予以地尔硫草改善症状^[1]。

丙吡胺是治疗症状性心肌病患者的一种常用药物, 可改善 2/3 的 HOCM 患者劳力性气短、心绞痛、晕厥等症状^[4]。指南建议当单用 β 受体阻滞剂或维拉帕米无效时, 可加用丙吡胺^[1]。另外, 小剂量襻利尿剂或噻嗪类利尿剂可改善与 LVOTO 相关的呼吸困难, 但应谨慎使用, 避免低血容量^[1]。

除此之外, 雷诺嗪、N-乙酰半胱氨酸、川芎嗪等新型药物制剂也在动物及初期临床试验中开展, 初期研究结果表明这类新型药物对 HOCM 有一定作用^[4, 7-8]。

2 侵入性治疗

指南认为^[1], 对于 LVOTG ≥ 50 mm Hg、伴有中至重度的临床症状 (NYHA 心功能分级 III~IV 级) 和/或使用了最大耐受剂量的药物治疗, 但仍有劳累性晕厥者可采取侵入性治疗, 以减轻 LVOTO, 缓解临床症状。

2.1 外科手术治疗

目前, 改良扩大的 Morrow 手术已成为治疗 HOCM 的金标准, 其降低 LVOTG 的有效率 $> 90\%$, 能明显减少 SAM 相关二尖瓣反流, 并改善运动耐力和临床症状^[9-10]。而年龄 < 50 岁、左心房内径 < 46 mm、无心房颤动病史和男性患者则是术前决定其长期疗效的关键因素^[10]。因此, 对于所有静息或应激状态下 LVOTG ≥ 50 mm Hg 的药物难治性 HOCM, 均应首先推荐室间隔心肌切除术^[1]。

然而, 由于 Morrow 手术未充分处理冗长的二尖瓣瓣叶及其瓣下异常结构或切除肥厚肌肉, 有 10%~20% 的患者术后仍存在残余梗阻^[11]。因此, 国内外学者采用 RPR (R: resection, 即肥厚肌肉扩大切除; P: plication, 即二尖瓣前叶折叠; R: release, 即二尖瓣异常瓣下结构松解) 手术技术, 既充分切除肥厚室间隔肌肉, 同时处理二尖瓣, 消除因二尖瓣自身结构异常引起的 SAM 征^[11-12]。

无论是 Morrow 手术还是 RPR 手术, 其梗阻部位多位于主动脉瓣下, 手术路径主要为经主动脉进行。然而, 对于弥漫性 HOCM, 由于其对左室中部或更远部分的接触受到限制, 上述技术仍存在一定局限。Sakaguchi 等^[13]认为经二尖瓣的间隔心肌切除术可弥补上述不足。该技术经右胸小切口, 分离二尖瓣前叶, 充分暴露室间隔以便进行扩大的间隔肌切除术, 清除室间隔与乳头肌之间的异常脊索, 最后采用自体心包恢复二尖瓣前叶的连续性。作者认为由于该技术能充分暴露室间隔、二尖瓣及乳头肌, 手术的安全性及可靠性较好, 尤其适用于二尖瓣异常的弥漫性 HOCM 患

者^[13]。然而,另有学者认为,对二尖瓣的干预不应作为常规操作,与单纯的室间隔心肌切除术相比,增加二尖瓣置换或修复会延长住院时间,增加死亡率^[14-15]。因此,是否需二尖瓣修复与替换一定要遵循严格的适应证。

2.2 经皮室间隔化学消融术

经皮室间隔化学消融术(percutaneous transluminal septal myocardial ablation, PTSMA)主要是将无水酒精注入室间隔心肌相关供血血管(靶血管),造成局部、有目的的高位室间隔的缺血坏死,增加左室流出道的宽度,从而减轻 LVOTO,改善临床症状^[16],目前已成为 HOCM 患者较普遍的非手术替代疗法^[17]。其对患者的临床症状、NYHA 心功能分级、超声心动图指标(室间隔厚度、左房容积等)以及血流动力学参数(LVOTG)等均有明显改善,且长期随访疗效稳定^[18-19]。该手术成功的关键就是确定合适的靶血管,以限制心肌坏死的范围,减少 PTSMA 相关的并发症。目前临床主要通过冠状动脉造影确定拟消融的靶血管,并通过心肌声学造影确定靶血管与消融心肌之间的关系,定位定量消融心肌,避免心肌过度损伤。

邓丹等^[19]尝试在 PTSMA 中辅助应用冠状动脉内心电图(intracoronary electrocardiogram, IC-ECG)在第一间隔支球囊位置的远端监测 ST 段改变。结果发现,在注射无水酒精的 21 例患者中,所有患者 IC-ECG 均存在显著的 ST 段抬高,而体表心电图导联上未显示 ST 段抬高(≥ 0.1 mV)^[20]。该作者认为,若 IC-ECG 显示冠状动脉内 ST 段抬高大于基线水平的 2.5 倍,绝对值 > 0.4 mV,表明注射的酒精量已造成足够程度的心肌坏死;反之,若未发生任何并发症,如房室传导阻滞,则可追加酒精用量^[20]。其 ST 段增幅程度与酒精用量成正相关;因此,在 PTSMA 中辅以 IC-ECG 可实时有效地监测心肌损伤,提高 PTSMA 的疗效和安全性^[20]。

此外,国外学者^[21]认为,在 PTSMA 过程中通常使用的冠状动脉内造影技术,可能需多次注射造影剂以确定合适的室间隔靶血管,既花费时间又增加辐射暴露;而在心肌声学造影前加入 CT 显像,通过提供冠状动脉解剖和心肌血供的详细信息,似乎为确定合适的靶血管提供了一种优势。该结果发现,与传统 PTSMA 相比,尽管 LVOTO、心功能的改善情况无明显差异,但在确定靶血管上可明显减少操作次数,对靶血管的定位更加准确^[21]。

室间隔心肌切除术和 PTSMA 皆属于室间隔消融治疗,二者间谁更有优势目前还存在争议。对 8 453 例

接受 Morrow 手术或 PTSMA 治疗的患者进行 meta 分析发现^[22],在为期 6 年的随访中,二者全因死亡率、心血管疾病死亡率和心源性猝死率无明显差异,表明二者均具有持久的安全性。Singh 等^[23]的 meta 分析与上述有类似结果,但该文还认为,进行 Morrow 手术的患者其 LVOTO 改善情况明显优于 PTSMA 术。总的来说,这两种技术都安全和有效,根据患者的具体情况选择合适的治疗才是最重要的。

2.3 射频导管消融术

室间隔心肌切除术和 PTSMA 是目前治疗 HOCM 较常用的干预手段^[1]。然而,这些干预措施在创伤性、安全性和有效性方面的局限要求采取一种微创、潜在安全和更有效的策略。

目前,国外较常用的为肥厚心肌的心内膜射频消融术(endocardial radiofrequency ablation of septal hypertrophy, ERASH);该方法将射频电极置于左室或右室面的特定区域,通过释放高频电流,使肥厚的心肌组织内温度升高,发生凝固性坏死,其在降低 LVOTG、改善患者心功能、提高运动耐量方面的安全性和有效性已得到初步证实^[24-25]。此外,另有学者通过三维电解剖标测系统引导 ERASH 亦得到了类似结果^[26]。三维电解剖标测系统技术结合了心内超声心动图及电解剖标测系统的优势,能清晰地显示 SAM 征与室间隔的接触部位^[26]。

然而,ERASH 由于室间隔消融程度小(1~2 mm),故二次消融的风险增加。而由刘丽文等^[27]首次提出的经皮心肌内室间隔射频消融术即 Liwen 术式,室间隔消融程度较术前可减少 8~10 mm,理论上讲可避免二次消融。此外,Liwen 术式经心尖入路,直接将射频电极置于室间隔肥厚部位释放射频能量;可有效避免心内膜下传导束的损伤,降低房室传导阻滞的发生率^[27]。而术后 6 个月追踪发现,患者的 LVOTG 降低,心功能改善,活动耐量增加^[27]。

总之,射频导管消融术为 HOCM 患者的治疗途径打开了一个新窗口,对于不能耐受手术或 PTSMA 治疗失败的患者,射频导管消融术不失为一种有效的替代疗法。

2.4 起搏器治疗

根据现有指南^[28],对有严重梗阻症状而不能耐受室间隔心肌切除术或 PTSMA,或在室间隔心肌切除术或 PTSMA 后心脏传导阻滞风险较高者可推荐植入双腔起搏器。同时,对于部分静息或刺激时 LVOTG ≥ 50 mm Hg、窦性心律且药物治疗无效的患者也可推荐该方法^[28]。其治疗 HOCM 的原理主要是

通过安装起搏器改变正常心室激动顺序,使右室心尖部提前收缩、室间隔激动提前,当电激动从右室传到左室时,室间隔已提前完成了收缩,由于此时室间隔不向左室流出道突出,使得左室流出道增宽, LVOTG 减低,临床症状得以改善^[29]。这种治疗本身不像室间隔心肌切除术和 PTSMA 那么复杂和有创;从逻辑上讲,或许可以建议,在无明确室间隔心肌切除术和 PTSMA 适应证时,可考虑安装起搏器。

2.5 植入式心律转复除颤器

HCM 中的风险分层对于评估植入式心律转复除颤器 (implantable cardioverter defibrillator, ICD) 的必要性至关重要,对具备以下一个或多个因素者应考虑安装 ICD: (1) 猝死家族史; (2) 不明原因的晕厥; (3) Holter 证实的非持续性室性心动过速; (4) 运动后血压异常反应; (5) 左室壁最大厚度 ≥ 30 mm^[1]。无论临床症状、梗阻程度的轻重与否,凡有上述猝死高危因素的 HOCM 患者, ICD 治疗均有着重要的临床意义。

Nelson 等^[30]对装有 ICD 的 HOCM 患者进行追踪发现,应用 ICD 对继发于室性心动过速、心室颤动或心动过缓的心源性猝死有良好的防护效果, HOCM 患者的心脏死亡率和非心脏死亡率均较低 (分别为每年 0.9% 和 0.8%), 表明 ICD 在预防心源性猝死中具有良好的安全性和有效性。

3 基因治疗

HCM 是最常见的遗传性心脏病,在人群中的发病率约为 1 : 500^[31]。由于编码肌球蛋白的基因突变,导致心肌收缩装置钙离子敏感性增高或心肌细胞压力增加而诱发心肌代偿性肥厚^[31]。其中 70% 的基因突变发生于 β 肌球蛋白重链 (MYH7) 及肌球蛋白结合蛋白 C (MYBPC3)^[31], 因此新的治疗手段可集中于以上两方面进行改善。

Green 等^[32]在对小鼠 HCM 的研究中发现, MYK-461 能减低心肌肌球蛋白重链三磷酸腺苷酶的活性,使得 MYH7、MYBPC3 基因的表达受限。作为一种新型的小分子抑制剂,早期应用可抑制 HCM 的发生,长期应用能延缓小鼠心肌纤维化、心肌细胞排列紊乱及心肌肥厚的进程。另外, Prondzynski 等^[33]通过基因置换技术将全长 MYBPC3 cDNA 导入由 MYBPC3 基因突变所致的异常心肌细胞中,促进 MYBPC3 表达,也能成功抑制心肌肥厚。

然而,目前大多数研究均未在临床开展,基因治疗的对象还仅限于动物实验,因此有待进一步研究来验证临床的效果及安全性。此外,大多数的基因治疗仅对出生 1 d 的动物有效,因此临床上尚面临早期诊断、及

时干预的问题。

综上所述, HOCM 作为一种复杂的心肌病,目前的治疗仍以改善患者的临床症状、减少并发症及预防心源性猝死为主。其中大多数患者的一线治疗仍是药物治疗。尽管 PTSMA 及外科手术都是通过室间隔削减治疗减轻 LVOTO,但对于那些有合适手术适应证的患者,外科手术仍是治疗的首选。而射频导管消融术、安装起搏器及 ICD 等治疗手段由于创伤小、效果明显,也逐渐成为 HOCM 的主要替代治疗方式。此外,目前基因治疗的研究成果也为今后 HOCM 的靶向精准治疗提供了大量的科学依据。虽仍处于探索阶段,但基因治疗有望成为未来的主要治疗手段。总之,随着对 HOCM 认识的深入,其治疗方法亦在不断发展。各种方法均有利有弊,患者能否从中获益,取决于患者自身的病情及合适的治疗方法的选择。

参考文献

- [1] Members AF, Elliott PM, Anastakis A, 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*, 2015, 68(1): 63-63.
- [2] Marian AJ, Braunwald E. Hypertrophic cardiomyopathy: genetics, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and therapy [J]. *Circ Res*, 2017, 121(7): 749.
- [3] Maron BJ. Contemporary insights and strategies for risk stratification and prevention of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy [J]. *Circulation*, 2010, 121(3): 445-456.
- [4] Heitner SB, Fischer KL. Lifestyle modification and medical management of hypertrophic cardiomyopathy [J]. *Cardiol Clin*, 2019, 37(1): 45-54.
- [5] Saberi S, Wheeler M, Braggresham J, et al. Effect of moderate-intensity exercise training on peak oxygen consumption in patients with hypertrophic cardiomyopathy: a randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2017, 317(13): 1349-1357.
- [6] Gombor S, Moneghetti KJ, Callahan A, et al. Beta-blockers inferior to calcium channel blockers in hypertrophic cardiomyopathy [J]. *Circulation*, 2017, 136(suppl 1): A21307.
- [7] Marian AJ, Tan Y, Liu L, et al. Hypertrophy Regression With N-Acetylcysteine in Hypertrophic Cardiomyopathy (HALT-HCM): A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Pilot Study [J]. *Circ Res*, 2018, 122(8): 1109-1118.
- [8] Zablocki JA, Elzein E, Li X, et al. Discovery of dihydrobenzoxazepinone (GS-6615) late sodium current inhibitor (Late I_{NaI}), a phase II agent with demonstrated preclinical anti-ischemic and antiarrhythmic properties [J]. *J Med Chem*, 2016, 59(19): 9005-9017.
- [9] Smedira NG, Lytle BW, Lever HM, et al. Current effectiveness and risks of isolated septal myectomy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy [J]. *Ann Thorac Surg*, 2008, 85(1): 127-133.
- [10] Desai MY, Bhonsale A, Smedira NG, et al. Predictors of long-term outcomes in symptomatic hypertrophic obstructive cardiomyopathy patients undergoing surgical relief of left ventricular outflow tract

- obstruction[J]. *Circulation*,2013,128(3):209-216.
- [11] Swistel DG,Balaram SK. Surgical myectomy for hypertrophic cardiomyopathy in the 21st century, the evolution of the “RPR” repair:resection, plication, and release[J]. *Prog Cardiovasc Dis*,2012,54(6):498-502.
- [12] 李海清,周任,姚皓弋,等. RPR 技术治疗复杂肥厚型梗阻性心脏病[J]. *上海交通大学学报(医学版)*,2017,37(3):348-351.
- [13] Sakaguchi T,Totsugawa T,Tamura K,et al. Minimally invasive trans-mitral septal myectomy for diffuse-type hypertrophic obstructive cardiomyopathy[J]. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*, 2018,66(6):321-326.
- [14] Dustin H,Anita N,Schaff HV. Surgical treatment for hypertrophic cardiomyopathy:a historical perspective[J]. *Ann Cardiothorac Surg*,2017,6(4):318-328.
- [15] Holst KA, Hanson KT, Ommen SR,et al. Septal myectomy in hypertrophic cardiomyopathy: national outcomes of concomitant mitral surgery[J]. *Mayo Clin Proc*,2019,94(1):66-73.
- [16] Jensen MK, Prinz C, Horstkotte D, et al. Alcohol septal ablation in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy:low incidence of sudden cardiac death and reduced risk profile[J]. *Heart*,2013,99(14):1012-1017.
- [17] Agarwal S,Tuzcu EM,Desai MY,et al. Updated meta-analysis of septal alcohol ablation versus myectomy for hypertrophic cardiomyopathy[J]. *J Am Coll Cardiol*,2010,55(8):823-834.
- [18] Poon SS, Field M, Gupta D,et al. Surgical septal myectomy or alcohol septal ablation:which approach offers better outcomes for patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy? [J].*Interact Cardiovasc Thorac Surg*,2017,24(6):951-961.
- [19] 邓丹,孟璟,曲小龙,等. 室间隔化学消融术治疗肥厚型梗阻性心脏病的临床疗效分析[J]. *第三军医大学学报*, 2017,39(16):1673-1678.
- [20] Meng J,Qu X,Huang H,et al. Intracoronary electrocardiogram during alcohol septal ablation for hypertrophic obstructive cardiomyopathy predicts myocardial injury size[J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*,2016,43(1):75-80.
- [21] Yanagiuchi T,Tada N, Haga Y,et al. Utility of preprocedural multidetector computed tomography in alcohol septal ablation for hypertrophic obstructive cardiomyopathy[J].*Cardiovasc Interv Ther*,2019,Feb 6. DOI: 10.1007/s12928-019-00574-0[Epub ahead of print].
- [22] Osman M,Kheiri B,Osman K,et al. Septal alcohol ablation versus myectomy for symptomatic hypertrophic obstructive cardiomyopathy:systematic review and meta-analysis[J].*Clin Cardiol*,2018,42(1):190-197.
- [23] Singh K,Qutub M,Carson K,et al. A meta analysis of current status of alcohol septal ablation and surgical myectomy for obstructive hypertrophic cardiomyopathy[J]. *Catheter Cardiovasc Interv*,2016,88(1):107-115.
- [24] Lawrenz T,Borchert B,Leuner C,et al. Endocardial radiofrequency ablation for hypertrophic obstructive cardiomyopathy:acute results and 6 months’ follow-up in 19 patients[J]. *J Am Coll Cardiol*,2011,57(5):572-576.
- [25] Riedlbauchová L, Janoušek J, Veselka J. Ablation of hypertrophic septum using radiofrequency energy:an alternative for gradient reduction in patient with hypertrophic obstructive cardiomyopathy? [J]. *J Invasive Cardiol*,2013,25(6):128-132.
- [26] Cooper RM,Shahzad A,Hasleton J,et al. Radiofrequency ablation of the interventricular septum to treat outflow tract gradients in hypertrophic obstructive cardiomyopathy: a novel use of CARTOSound® technology to guide ablation[J]. *Europace*,2016,18(1):113-120.
- [27] 刘丽文,左蕾,周梦垚,等. 经胸超声心动图引导下经皮心肌内室间隔射频消融术治疗梗阻性肥厚型心肌病的安全性和有效性[J]. *中华心血管病杂志*,2019,47(4):284-290.
- [28] 邹玉宝,惠汝太,宋雷. 《中国成人肥厚型心肌病诊断与治疗指南》解读[J]. *上海大学学报(自然科学版)*,2018,24(1):1-8.
- [29] Topilski I,Sherez J,Keren G,et al. Long-term effects of dual-chamber pacing with periodic echocardiographic evaluation of optimal atrioventricular delay in patients with hypertrophic cardiomyopathy > 50 years of age[J]. *Am J Cardiol*,2006,97(12):1769-1775.
- [30] Nelson W,Ashleigh X,Richard T,et al. Implantable cardioverter defibrillator therapy in hypertrophic cardiomyopathy:an updated systematic review and meta-analysis of outcomes and complications[J]. *Ann Cardiothorac Surg*,2017,6(4):298-306.
- [31] Maksymilian P, Giulia M, Lucie C. Gene therapy strategies in the treatment of hypertrophic cardiomyopathy[J]. *Pflügers Archiv Eur J Physiol*,2019,471(5): 807-815.
- [32] 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.
- [33] Prondzynski M, Krämer E, Laufer SD,et al. Evaluation of MYBPC3 trans-splicing and gene replacement as therapeutic options in human iPSC-derived cardiomyocytes[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*,2017,7:475-486.

收稿日期: 2019-07-01