

肥厚型心肌病合并心房颤动的研究进展

邓清文¹ 何森²

(1. 四川大学华西医院设备物资部, 四川 成都 610041; 2. 四川大学华西医院心内科, 四川 成都 610041)

【摘要】 肥厚型心肌病是一种常染色体显性遗传性疾病, 病理表现为心肌细胞排列紊乱、纤维疤痕、微血管结构和功能异常等, 其形态学特征为非对称性左心室肥厚, 主要累及室间隔基底部。近年来, 较多研究发现肥厚型心肌病患者血栓栓塞事件发病率较高, 特别是合并心房颤动的患者, 从而造成严重不良预后。因此, 了解肥厚型心肌病合并心房颤动的相关情况具有重要的临床意义。

【关键词】 肥厚型心肌病; 血栓栓塞; 心房颤动

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2021.04.010

Hypertrophic Cardiomyopathy Complicated with Atrial Fibrillation

DENG Qingwen¹, HE Sen²

(1. Department of Equipment and Materials, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan, China;

2. Department of Cardiology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan, China)

【Abstract】 Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is an autosomal dominant hereditary disease. The pathological manifestations are disordered arrangement of myocardial cells, fibrous scars, and abnormal microvascular structure and function. Its morphological characteristics are asymmetric left ventricular hypertrophy, mainly involving the base of the ventricular septum. In recent years, many studies have found that the incidence of thromboembolic events in HCM patients is higher, especially in patients with atrial fibrillation, resulting in a severely poor prognosis. Therefore, it is of great clinical significance to understand the relevant conditions of HCM combined with atrial fibrillation.

【Key words】 Hypertrophic cardiomyopathy; Thromboembolism; Atrial fibrillation

肥厚型心肌病 (hypertrophic cardiomyopathy, HCM) 是一种常染色体显性遗传性疾病, 整体发病率约为 1/500^[1]; 目前, 中国数据提示中国成年人中 HCM 患病率为 80/10 万, 估算中国成人患者超过 100 万, 因此值得引起临床重视。HCM 的病理表现为心肌细胞排列紊乱、纤维疤痕、微血管结构和功能异常等^[2], 其形态学特征为非对称性左心室肥厚, 主要累及室间隔基底部。HCM 可伴发多种心律失常, 目前研究显示心房颤动 (房颤) 是 HCM 最常见的心律失常, HCM 合并房颤患者房颤的患病率波动在 10% ~ 30%^[3-4]; 房颤可显著增加 HCM 合并房颤患者发生血栓栓塞事件的风险, 影响患者的预后^[5]。因此, 本文就 HCM 合并房颤的流行病学、病理生理机制、危险因素、预后及治疗进展进行系统综述。

1 HCM 合并房颤的流行病学

HCM 常常合并各种类型的心律失常 (包括房性心

律失常和室性心律失常), 其中房颤最为常见。如 Cao 等^[6]共纳入 108 例 HCM 合并房颤患者, 其平均年龄 (59.0±6.9) 岁, 27 例 (25%) 为 HCM, 中位随访时间为 25.5 个月, 1 年内无房颤率为 79.0%~63.0%, 2 年无房颤率为 77.8%~55.1% (HR 2.758, $P=0.024$)。Sivalokanathan 等^[7]对 45 例接受窦性心律的心血管磁共振成像患者回顾性研究发现, 房颤占比为 40% (18/45)。Rowin 等^[8]在获取的 2004—2014 年塔夫茨医学中心 HCM 研究所连续随访的 1 558 例 HCM 合并房颤患者的记录中发现, 304 例 (20%) 有房颤发作, 其中 226 例 (74%) 局限于症状性阵发性房颤, 平均 (5±5) 次, 范围 1~20 次, 78 例 (26%) 发展为永久性房颤, 在发展为永久性房颤前平均发生 (7±6) 次阵发性房颤。最近一项大型的队列研究^[9], 纳入 1986—2008 年, 共计 4 248 例既往无房颤的 HCM 合并房颤患者, 发现 740 例 (17.4%) 患者发生房颤, 多变量 Cox 回归分析显示房颤

与女性、年龄、左心房(left atrium, LA)直径、纽约心脏协会(NYHA)分级、高血压和血管疾病之间存在关联。HCM 不同的研究报道提示患病率有所差异,但整体上 HCM 人群中房颤的患病率为 10%~30%。

2 HCM 发生房颤的潜在病理生理机制

房颤的发生可能是 HCM 引起 LA 结构重构和电重构综合作用的结果,同时也可能与 HCM 的遗传因素有关。

LA 结构重构对 HCM 发生房颤具有重要影响, HCM 合并房颤患者由于左心室肥厚使得左心室顺应性降低,左心室舒张末压力升高导致 LA 后负荷增加, LA 进行性扩大,进而导致继发性 LA 心肌病^[10],其更易导致房颤的发生^[11-12]。LA 电重构对房颤的发生也具有重要影响,在 HCM 合并房颤患者中, P 波时程和 P 波离散度是房颤发生的预测指标。有研究显示,对于窦性心律下 P 波时程>140 ms 的 HCM 合并房颤患者,将来发生房颤的风险明显增高,其敏感性和特异性分别为 56% 和 83%^[13]。P 波离散度>52.5 ms 在鉴别 HCM 是否合并房颤时,敏感性和特异性分别达到 96% 和 91%^[14]。因此, HCM 长期的左心室充盈压升高引起继发性心房心肌病,使得心房收缩不同步, P 波时程延长,从而导致房颤的发生。此外,遗传因素对 HCM 合并房颤患者中发生房颤也起着重要影响,如 Tuluze 等^[15]的一项研究显示,血管紧张素受体基因(AGTR1)的多态性和 HCM 房颤的发生有关。一项针对高血压患者群的研究^[16]显示,分泌醛固酮的 CYP11B2-344T>C 的多态性同样和房颤的发生风险有关,因此肾素-血管紧张素-醛固酮系统基因在 HCM 房颤的发生过程中可能也发挥了作用。

另外一些研究也显示, HCM 中冠状动脉微血管功能障碍、Ca²⁺通道的异常、连接肺静脉和 LA 之间的心肌袖的肥大等都为房颤的发生提供了基质^[15,17]。

3 HCM 并发房颤的危险因素

早期识别出 HCM 合并房颤患者发生房颤的易感因素对于预防房颤的发生,避免房颤进一步增加 HCM 合并房颤患者发生心脑血管事件及死亡风险是极其重要的。LA 重构仍是房颤发生的基石。除此之外,年龄、左心室流出道梗阻及心肌纤维化可能也与房颤的发生有关。

3.1 LA 重构指标

反映 LA 重构的指标可分为结构性指标(LA 内径和 LA 容积指数)和电学指标(P 波时程和 P 波离散度)。Debonnaire 等^[18]经斑点追踪超声心动图评估了 242 例无房颤史的 HCM 合并房颤患者,发现在(4.8±3.7)年的随访期间,有 41 例(17%)发生了房颤,多变量

分析发现 LA 体积与房颤的发生独立相关(HR 2.68, 95% CI 1.30~5.54, $P=0.003$),而 LA 直径与房颤的发生无相关性(HR 1.67, 95% CI 0.84~3.32, $P=0.145$),虽然有 185 例患者基线 LA 直径<45 mm,但仍有 24 例(59%)发生房颤事件,因此 LA 直径与房颤的关系仍不容忽视,此外在该亚组中也发现, LA 体积 ≥ 37 mL/m²与 LA 体积<37 mL/m²者有更高的 5 年无房颤生存率,分别为 80% 和 93%,而 LA 应变>23.4% 患者的 5 年无房颤生存率(98%)高于 LA 应变 $\leq 23.4\%$ 患者(74%)。Tuluze 等^[19]对 70 例 HCM 合并房颤患者进行(53.09±1.87)个月的随访,发现房颤的患者 LA 总排空分数及 LA 主动排空分数明显下降,在多变量分析中, LA 总排空分数($P=0.002$)和 LA 主动排空分数($P=0.007$)与房颤发展密切相关。LA 总排空分数预测未来房颤的截止值为 49%,敏感性为 72%,特异性为 81%, LA 主动排空分数截止值为 36%,敏感性为 72%,特异性为 71%。Conte 等^[20]对 76 例连续心电图检测结果发现,有房颤病史的患者表现出更长的 P 波持续时间[(125±18)ms vs (110±8)ms],且 P 波形态随时间变化较大($P<0.01$),该团队也发现, P 波持续时间及其标准差相结合,预测房颤的准确性达 88%, P 波时程联合 LA 内径能极大地提高房颤发生风险的预测价值^[19]。

3.2 性别与年龄

Berge 等^[21]对 63~65 岁一般人群的阿卡波糖心血管评估研究发现,身高(OR 1.67, 95% CI 1.26~2.22, $P<0.001$)、体重(OR 1.15, 95% CI 1.01~1.30, $P=0.03$)、高血压(OR 2.49, 95% CI 1.61~3.86, $P<0.001$)、心力衰竭(OR 3.51, 95% CI 1.71~7.24, $P=0.001$)和估算肾小球滤过率降低(OR 2.56, 95% CI 1.42~4.60, $P=0.001$)为房颤的危险因素。Magnussen 等^[22]发现,体重指数与房颤相关性存在性别差异(女性每标准差的 RR 增加 1.18, 95% CI 1.12~1.23, 男性为 1.31, 95% CI 1.25~1.38, $P=0.001$)。Bening 等^[23]对 2016 年 8 月—2018 年 2 月行选择性冠状动脉搭桥术前窦性心律患者的研究显示,房颤患者年龄较大($P=0.001$),已发生 LA 增大($P=0.001$)、LA 面积增加($P=0.001$),三尖瓣环平面收缩期偏移减少($P=0.001$),其多变量分析发现,高龄($P=0.033$)、LA 增大($P=0.013$)及三尖瓣环平面收缩期偏移减少($P=0.010$)可独立预测术后房颤,且该研究也指出,对于 HCM 合并房颤患者发生房颤的年龄范围较大,29~86 岁均可能出现,然而对于年龄较小的 HCM 合并房颤患者,需进行更多研究来识别将来发生房颤的风险,达到早期干预的目的。

3.3 左心室流出道梗阻

左心室流出道梗阻是 HCM 预后不良的危险因素, Jain 等^[24]对 20 例 HCM 合并房颤患者进行检查,发现存在左心室流出道梗阻的相位呼吸变化,左心室流出道梗阻梯度在呼吸周期中变化很大。吸气过程中的最高梯度为 $(50.8 \pm 25.6) \text{ mm Hg}$ ($1 \text{ mm Hg} = 0.133 \text{ kPa}$),呼气过程中最高梯度为 $(90.1 \pm 41.8) \text{ mm Hg}$ 。从吸气到呼气,左心室流出道梗阻的严重程度平均增加 $(82.4 \pm 39.1) \%$ ($P \leq 0.0001$)。与对照组的 20 例无呼吸变化的 HCM 合并房颤患者相比,研究组患者的超重程度更高,平均体重指数分别为 $(35.1 \pm 7.3) \text{ kg/m}^2$ 和 $(29.1 \pm 5.1) \text{ kg/m}^2$, $P = 0.0045$,并且更有可能睡眠呼吸障碍(研究组 $n = 15$,对照组 $n = 5$)。李璐等^[25]的回顾性研究发现,类缺血样强化为 HCM 合并房颤患者磁共振成像的特殊强化类型,其预后较其他延迟强化患者差,且类缺血样延迟强化量与左心室射血分数及左心室流出道梗阻相关。而目前有关左心室流出道梗阻是否会促进 HCM 合并房颤患者房颤的发生尚无明确的定论。上述研究产生差异的原因可能是随着心室肥厚的加重,左心室流出道梗阻压力梯度是动态变化的,很难评估流出道压力梯度的变化及持续时间。

3.4 心肌纤维化

心肌纤维化是预测 HCM 合并房颤患者发生室性心律失常的危险因素。心肌纤维化在 HCM 的病理生理机制中发挥关键作用,与 HCM 的房颤、室性心律失常和左心室功能不全等有密切关系。安硕研^[26]在比较心尖 HCM 与非对称性室间隔肥厚型心脏病患者心脏磁共振成像中晚期钆增强的分布时发现,心尖 HCM 合并房颤患者晚期钆增强阳性比例(27.1%)低于非对称性室间隔肥厚型心脏病(76.3%),其多因素分析发现晚期钆增强是 HCM 合并房颤患者心血管死亡的独立预测因子。一项 HCM 的病理学研究^[27]也提示,合并房颤的 HCM 患者左心室心肌纤维化的程度要高于未合并房颤患者(24% vs 17%, $P < 0.01$)。心肌纤维化和 HCM 并发房颤的风险有关,可能是由于心室纤维化增加了心室的僵硬度,使得左心室舒张功能受损,LA 血流动力学紊乱,从而导致房颤的发生。

4 房颤对 HCM 预后的影响

HCM 常见的临床表现为活动后胸闷、气促、胸痛和晕厥,甚至以猝死为首发症状。上述这些症状经过药物或非药物的治疗可得到一定的控制或缓解。HCM 合并房颤患者一旦发生房颤,除心悸外,还会使得上述临床症状加重,影响 HCM 合并房颤患者的远期预后。

房颤是 HCM 合并房颤患者全因死亡和心血管死

亡的独立危险因素,这与房颤所致的心力衰竭和卒中发生风险增加有关。一项 3 673 例 HCM 合并房颤患者的研究^[28]显示,650 例(18%)有房颤,且房颤患者年龄较大,症状较多,房颤在梗阻性 HCM 患者中较少见,且与 LA 较大、E/e' 比值较高和心肺运动耐量较差有关,在中位 4.1 年(0.2~10.0 年)的随访期间,1 069 例(29%)患者死亡,房颤患者的存活率明显低于无房颤患者,在校正明确的危险因素后,房颤是 HCM 合并房颤患者全因死亡的危险因素($HR 1.48$, $95\% CI 1.27 \sim 1.71$),而对猝死风险无预测价值。Lee 等^[29]报道,306 例 HCM 合并房颤患者中 77 例(25.2%)发生房颤,年发病率为 4.6%,且在 (5.5 ± 2.0) 年的随访中,房颤患者的全因死亡、心血管死亡和脑卒中发生率较高(分别为 11.7% vs 1.3%、6.5% vs 0.9% 和 19.5% vs 2.6%, P 均 < 0.05)。在校正年龄和性别后,房颤全因死亡($HR 6.58$, $95\% CI 1.65 \sim 26.16$, $P = 0.007$)和脑卒中($HR 5.13$, $95\% CI 1.85 \sim 14.18$, $P = 0.002$)风险明显升高。

卒中和外周血栓栓塞事件是 HCM 的并发症。Lee 等^[29]的一项 306 例 HCM 的队列研究显示,15 例房颤及卒中患者中有 8 例(53%)在卒中前检测到房颤,此外每 8 例患者中有 6 例在脑卒中时接受抗凝治疗,9 例房颤患者死亡原因中有 3 例(33%)为脑卒中,并且与房颤的类型无关。在 HCM 合并房颤患者中,脑卒中和外周血栓栓塞事件的发生率房颤患者明显高于无房颤患者。一项 4 821 例 HCM 的回顾性研究^[30],经多因素分析后显示,HCM 合并房颤患者发生血栓栓塞的 HR 为 8.4,当 LA 内径达到 45~50 mm 时,血栓栓塞的发生风险与 LA 内径呈线性关系。并提出了“HCM 5 年血栓栓塞风险预测模型”,较传统的 CHA₂DS₂-VASc 评分在预测 HCM 合并房颤的患者发生血栓栓塞风险方面更为准确。

5 HCM 合并房颤的治疗

HCM 合并房颤患者通常有更明显的临床症状,持续性的房颤会加速心功能的恶化,尤其是在快心室率和合并左心室流出道梗阻时,因此对于此类患者需转复并维持窦性心律。由于 HCM 合并房颤患者脑卒中及血栓栓塞的风险很高,抗凝治疗对其预后也至关重要。

5.1 药物治疗

迄今为止尚未有针对 HCM 合并房颤药物治疗的前瞻性随机对照研究。目前对于 HCM 合并房颤的药物治疗很大程度参考普通人群房颤的药物治疗手段。对于严重症状和血流动力学不稳定的患者,推荐紧急的电复律;对于无症状或症状轻微的患者,常常选择控制心室率(β 受体阻滞剂和非二氢吡啶类钙拮抗剂);

然而对于梗阻性 HCM 合并房颤,其禁忌药物之一就是地高辛,因为这类正性肌力药会加重左心室流出道梗阻^[31]。对于大多数 HCM 合并房颤患者而言,由于房颤会导致 HCM 合并房颤患者临床症状加重和心功能恶化,因此节律控制的目标是转复并维持窦性心律,指南推荐使用抗心律失常药来预防房颤的复发^[32]。Ⅲ类抗心律失常药胺碘酮是最有效能阻止房颤复发的药物,但由于其较多的不良反应限制了其使用。ⅠA 类抗心律失常药丙吡胺也是另一选择,尤其是对于年轻患者,毒性反应较胺碘酮低,由于它可加速房室结的传导,因此必须和房室结阻滞剂联用。另外,丙吡胺由于其负性肌力的作用会诱发心力衰竭,因此它仅适用于合并房颤的梗阻性 HCM。索他洛尔作为Ⅲ类抗心律失常药是患者在不耐受胺碘酮和丙吡胺时的另一种选择,但其有效性要低于这两种药物^[33]。

5.2 射频消融治疗

HCM 合并房颤患者,药物治疗无效或不能耐受,LA 扩大不明显时,射频消融治疗是一种安全有效的治疗方式,但相比无合并 HCM 的房颤患者而言,需更多的消融次数才能实现窦性心律的转复。Liu 等^[34]对 15 例接受经皮心肌内室间隔射频消融术的 HCM 合并房颤患者开展 6 个月以上随访,发现随访 6 个月时,静息状态下,患者左心室流出道压差由 (88.00 ± 66.00) mm Hg 降至 (11.00 ± 6.00) mm Hg,应激诱发压差由 (117.00 ± 81.00) mm Hg 降至 (25.00 ± 20.00) mm Hg,前室间隔厚度由 (25.00 ± 21.00) mm 降至 (14.00 ± 11.00) mm,后室间隔厚度由 (24.00 ± 21.00) mm 降至 (14.00 ± 11.50) mm,室间隔厚度和左心室流出道压差的降低与 NYHA 分级、总运动时间、脑钠肽原水平的改善有关。研究中未发生束支传导阻滞或完全性心脏传导阻滞。消融成功后仍需使用抗心律失常药维持窦性心律,对于接受多次消融而未使用抗心律失常药的患者,合并房颤治疗的成功率下降到 50.4%。消融的成功率低可能是由于 HCM 合并房颤患者心房基质改变(LA 扩大及重构)和进展为心房心肌病增加了房颤的复发风险^[35]。因此,对于 HCM 合并房颤患者早期进行射频消融可能更为有效。

5.3 抗凝治疗

HCM 房颤的患病率为 20%,HCM 合并房颤人群栓塞事件的发生风险最高为 30% (包括脑卒中及外周动脉栓塞),因此抗凝治疗对预后至关重要。目前普通人群房颤抗凝治疗的启动主要依据 CHA₂DS₂-VASc 评分,但在制定该评分时未纳入 HCM 合并房颤患者,因此 HCM 合并房颤患者是否可通过 CHA₂DS₂-VASc

评分指导抗凝治疗尚存在争议。一项纳入 600 例 HCM 合并房颤患者的研究^[36]中,对其中的 201 例未进行抗凝治疗的患者进行 CHA₂DS₂-VASc 评分,中位随访 6 年后发现未行抗凝治疗的 HCM 合并房颤患者 5 年累计栓塞率在 ≥ 2 分和 0 分的患者中差异不大 (88.5% vs 90.2%),提示 CHA₂DS₂-VASc 评分并不能更好地预测 HCM 合并房颤患者的栓塞事件。因此,2014 年美国 AHA/ACC/HRS 房颤指南中,提出 HCM 合并房颤人群的抗凝启动不必应用 CHA₂DS₂-VASc 评分,同年欧洲 ESC 指南也做出了相同的推荐。因此,临床上启动了 HCM 合并房颤以卒中风险为基础的抗凝新探索。Guttmann 等^[30]对未发生房颤的 4 821 例 HCM 合并房颤患者进行长达 6 年的随访,提出了 HCM 栓塞事件的预测模型,可较准确地预测 HCM 合并房颤人群 5 年内栓塞事件的发生风险,并且优于 CHA₂DS₂-VASc 评分。模型中纳入因素包括年龄、房颤史、栓塞史、NYHA 分级、LA 内径、室壁最大厚度和血管疾病。但仍需更多大样本研究探索这个预测模型的准确性。对于抗凝药物的选择,目前各大指南对于 HCM 合并房颤患者首选维生素 K 拮抗剂,监测国际标准化比率在 2~3,针对维生素 K 拮抗剂不耐受者可选用新型口服抗凝药物^[37]。但最近的一项 meta 分析^[38]比较新型口服抗凝药物和维生素 K 拮抗剂在 HCM 合并房颤人群中的有效性和安全性显示,新型口服抗凝药物在降低血栓栓塞和出血事件风险方面与维生素 K 拮抗剂相似或更低,在降低全因死亡风险上新型口服抗凝药物更佳。因此,基于目前已发表的真实世界研究显示,对于 HCM 合并房颤人群而言,在卒中的预防方面新型口服抗凝药物至少不劣于维生素 K 拮抗剂。但目前需多中心随机对照试验等高质量研究证据来进一步验证。

6 总结

房颤是 HCM 最常见的并发症,HCM 合并房颤发生脑卒中及血栓栓塞事件的风险明显增高,对 HCM 合并房颤患者预后产生不良影响。目前对于 HCM 并发房颤的病理生理机制仍需进一步研究,早期识别危险因素对于预防房颤的发生具有重要的意义。对于 HCM 合并房颤的药物治疗、射频消融治疗和抗凝治疗仍需更多高质量的研究证据。

参考文献

- [1] Medical Masterclass contributors, Firth J. Cardiology: hypertrophic cardiomyopathy [J]. *Clin Med (Lond)*, 2019, 19(1): 61-63.
- [2] 邹玉宝, 宋雷. 中国成人肥厚型心肌病诊断与治疗指南解读 [J]. *中国循环杂志*, 2018, 33(S2): 68-73.
- [3] Camm CF, Camm AJ. Atrial fibrillation and anticoagulation in hypertrophic

- cardiomyopathy[J]. *Arrhythm Electrophysiol Rev*, 2017, 6(2): 63-68.
- [4] 王皎. 室性期前收缩性心脏病诊疗进展[J]. *心血管病学进展*, 2020, 41(6): 563-566.
- [5] Butt JH, Olesen JB, Havers-Borgersen E, et al. Risk of thromboembolism associated with atrial fibrillation following noncardiac surgery[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 72(17): 2027-2036.
- [6] Cao ZJ, Guo XG, Sun Q, et al. Pulmonary vein isolation implemented by second-generation cryoballoon for treating hypertrophic cardiomyopathy patients with symptomatic atrial fibrillation: a case-control study[J]. *J Geriatr Cardiol*, 2020, 17(8): 476-485.
- [7] Sivalokanathan S, Zghaib T, Greenland GV, et al. Hypertrophic cardiomyopathy patients with paroxysmal atrial fibrillation have a high burden of left atrial fibrosis by cardiac magnetic resonance imaging[J]. *JACC Clin Electrophysiol*, 2019, 5(3): 364-375.
- [8] Rowin EJ, Hausvater A, Link MS, et al. Clinical profile and consequences of atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy[J]. *Circulation*, 2017, 136(25): 2420-2436.
- [9] Pavlou M, Guttman OP, O'Mahony C, et al. Predictors of atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy[J]. *Heart*, 2017, 103(9): 672-678.
- [10] Cinar T, Hayiroğlu Mİ, Çiçek V, et al. Predictors of left atrial thrombus in acute ischemic stroke patients without atrial fibrillation: a single-center cross-sectional study[J]. *Rev Assoc Med Bras* (1992), 2020, 66(10): 1437-1443.
- [11] Kong Q, Shi L, Yu R, et al. Batrial enlargement as a predictor for reablation of atrial fibrillation[J]. *Int J Med Sci*, 2020, 17(18): 3031-3038.
- [12] MacIntyre C, Lakdawala NK. Management of atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy[J]. *Circulation*, 2016, 133(19): 1901-1905.
- [13] 邹玉宝, 宋雷. 2017 中国成人肥厚型心肌病诊断与治疗指南精要解读[J]. *中国分子心脏病学杂志*, 2018, 18(2): 2396-2400.
- [14] Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS[J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(38): 2893-2962.
- [15] Tuluca K, Yakar TS, Kahya EN, et al. Predictors of future atrial fibrillation development in patients with hypertrophic cardiomyopathy: a prospective follow-up study[J]. *Echocardiography*, 2016, 33(3): 379-385.
- [16] 府晓丹. 高血压病心房颤动患者血尿酸代谢异常及 CYP11B2-344T>C 基因多态性研究[D]. 重庆: 第三军医大学, 2015.
- [17] Wang Y, Morishima M, Li D, et al. Binge alcohol exposure triggers atrial fibrillation through T-type calcium channel upregulation via protein kinase C (PKC)/glycogen synthesis kinase 3β (GSK3β)/nuclear factor of activated T-cells (NFAT) signaling—An experimental account of holiday heart syndrome[J]. *Circ J*, 2020, 84(11): 1931-1940.
- [18] Debonnaire P, Joyce E, Hiemstra Y, et al. Left atrial size and function in hypertrophic cardiomyopathy patients and risk of new-onset atrial fibrillation[J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2017, 10(2): e004052.
- [19] Tuluca K, Ozerkan F, Yakar TS, et al. Relationships between P wave dispersion, atrial electromechanical delay, left atrial remodeling, and NT-proBNP levels, in patients with hypertrophic cardiomyopathy[J]. *Cardiol J*, 2015, 22(1): 94-100.
- [20] Conte G, Luca A, Yazdani S, et al. Usefulness of P-wave duration and morphologic variability to identify patients prone to paroxysmal atrial fibrillation[J]. *Am J Cardiol*, 2017, 119(2): 275-279.
- [21] Berge T, Lyngbakken MN, Ihle-Hansen H, et al. Prevalence of atrial fibrillation and cardiovascular risk factors in a 63-65 years old general population cohort: the Akershus Cardiac Examination (ACE) 1950 Study[J]. *BMJ Open*, 2018, 8(7): e021704.
- [22] Magnussen C, Niiranen TJ, Ojeda FM, et al. Sex differences and similarities in atrial fibrillation epidemiology, risk factors, and mortality in community cohorts: results from the biomarcare consortium (biomarker for cardiovascular risk assessment in Europe)[J]. *Circulation*, 2017, 136(17): 1588-1597.
- [23] Bening C, Mazalu EA, Yaqub J, et al. Atrial contractility and fibrotic biomarkers are associated with atrial fibrillation after elective coronary artery bypass grafting[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2020, 159(2): 515-523.
- [24] Jain R, Osranek M, Jan MF, et al. Marked respiratory-related fluctuations in left ventricular outflow tract gradients in hypertrophic obstructive cardiomyopathy: an observational study[J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2018, 19(10): 1126-1133.
- [25] 李璐, 程赛楠, 崔辰, 等. 肥厚型心肌病类缺血样强化的 MRI 特征及临床价值[J]. *中华放射学杂志*, 2018, 52(12): 903-907.
- [26] 安硕研. 肥厚型心肌病的预后研究[D]. 北京: 北京协和医学院, 2018.
- [27] 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.
- [28] Siontis KC, Geske JB, Ong K, et al. Atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy: prevalence, clinical correlations, and mortality in a large high-risk population[J]. *J Am Heart Assoc*, 2014, 3(3): e001002.
- [29] Lee SE, Park JK, Uhm JS, et al. Impact of atrial fibrillation on the clinical course of apical hypertrophic cardiomyopathy[J]. *Heart*, 2017, 103(19): 1496-1501.
- [30] Guttman OP, Pavlou M, O'Mahony C, et al. Prediction of thrombo-embolic risk in patients with hypertrophic cardiomyopathy (HCM Risk-CVA)[J]. *Eur J Heart Fail*, 2015, 17(8): 837-845.
- [31] Kogut J, Popjes ED. Hypertrophic cardiomyopathy 2020[J]. *Curr Cardiol Rep*, 2020, 22(11): 154.
- [32] Yalta K, Kaya C. Recurrent Takotsubo cardiomyopathy: a puzzle yet to be solved[J]. *Arq Bras Cardiol*, 2020, 115(3): 590-591.
- [33] Patten M, Pecha S, Aydin A. Atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy: diagnosis and considerations for management[J]. *J Atr Fibrillation*, 2018, 10(5): 1556.
- [34] Liu L, Li J, Zuo L, et al. Percutaneous intramyocardial septal radiofrequency ablation for hypertrophic obstructive cardiomyopathy[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 72(16): 1898-1909.
- [35] Fitzgerald P, Kusumoto F. The effects of septal myectomy and alcohol septal ablation for hypertrophic cardiomyopathy on the cardiac conduction system[J]. *J Interv Card Electrophysiol*, 2018, 52(3): 403-408.
- [36] Zhou Y, He W, Zhou Y, et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with hypertrophic cardiomyopathy and atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2020, 50(2): 311-317.
- [37] Jung H, Yang PS, Jang E, et al. Effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation with hypertrophic cardiomyopathy: a nationwide cohort study[J]. *Chest*, 2019, 155(2): 354-363.
- [38] Rujirachun P, Charoenngam N, Wattanachayakul P, et al. Efficacy and safety of direct oral anticoagulants (DOACs) versus vitamin K antagonist (VKA) among patients with atrial fibrillation and hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis[J]. *Acta Cardiol*, 2020, 75(8): 724-731.

收稿日期: 2020-09-09