

儿童肥厚型心肌病诊断方法及其对猝死风险评估的价值

王蕊¹ 赵鹏军²

(1. 上海交通大学医学院, 上海 200025; 2. 上海交通大学医学院附属新华医院儿心脏中心, 上海 200092)

【摘要】 肥厚型心肌病是儿童第二常见的心肌病, 具有高度异质性, 病因机制和临床表现各异, 易发展为心源性猝死。目前临床诊断主要依赖超声心动图和磁共振成像, 结合临床表现、胸片、心电图及其他特殊检查综合诊断, 部分病因诊断可依赖于基因检测。同时, 研究人员一直致力于早期评估心源性猝死风险并利用相关指标建立预测模型。现结合相关文献及最新的研究进展对以上方面展开论述。

【关键词】 儿童; 肥厚型心肌病; 辅助检查; 猝死; 风险评估

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2023.08.003

Diagnostic Methods of Hypertrophic Cardiomyopathy in Children and Its Value in Risk Assessment of Sudden Death

WANG Rui¹, ZHAO Pengjun²

(1. Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200025, China; 2. Pediatric Heart Center, Xinhua Hospital Affiliated to Medical College of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200092, China)

【Abstract】 Hypertrophic cardiomyopathy is the second common cardiomyopathy in children. It is highly heterogeneous, with different etiological mechanisms and clinical manifestations, and is prone to develop into sudden cardiac death. At present, clinical diagnosis methods mainly rely on ultrasonocardiography and magnetic resonance imaging, combined with clinical manifestations, chest radiographs, electrocardiogram and other special examinations for comprehensive diagnosis, and some etiological diagnosis can rely on gene detection. At the same time, researchers have been committed to early assess the risk of sudden cardiac death and use risk related indicators to build a prediction model. This paper discusses the above aspects in combination with relevant literature and the latest research progress.

【Key words】 Children; Hypertrophic cardiomyopathy; Auxiliary examination; Sudden death; Risk assessment

肥厚型心肌病 (hypertrophic cardiomyopathy, HCM) 是一种常染色体显性遗传性心肌病, 主要表现为左心室或双心室肥大。自 1958 年首次描述以来^[1], 引发诸多讨论。研究^[2]表明, HCM 是儿童及青壮年, 尤其是运动员心源性猝死 (sudden cardiac death, SCD) 的最重要原因之一。一项最近的研究^[3]表明, 儿童 HCM 总体年发病率为 (0.24 ~ 0.47) / 100 000。相较于成人, 儿童 HCM 异质性更高, 其病因机制和临床表现各异, 发生心律失常、心力衰竭、SCD 的概率很高。早期 HCM 患儿的队列研究^[4]显示年猝死率为 3% ~ 8%。因此, 除了基本的心脏形态学诊断和病因诊断, 进行猝死风险评估并早期干预对临床诊治也十分重要。现综合国内外针对儿童 HCM 的相关研究, 从临床诊断方法及其对猝死风险评估的研究进展进行论述。

1 临床表现

儿童 HCM 根据是否由肌小节蛋白基因突变所致分为原发性和继发性, 患儿的发病年龄和临床表现也根据病因的不同而表现出明显差异。研究^[5-6]表明, 继发性 HCM 患儿年龄通常较小, 以充血性心力衰竭表现为主, 比如呼吸困难、喂养困难、多汗、面色苍白、口周发绀等, 胸片可见到肺淤血甚至是肺水肿; 而原发性 HCM 患儿除有上述心力衰竭表现外, 容易出现心悸、晕厥表现; 婴幼儿 HCM 如为某些综合征 (糖原贮积症 II 型、Danon 病、畸形综合征) 的部分表现时, 常合并其他临床症状或体征, 如面容畸形、四肢肌力下降、肝大等。首诊即出现心力衰竭和多器官受累的儿童预后往往极差, 患有先天性代谢异常和畸形综合征的儿童通常较早出现上述表现, 临床诊断中需要重点关注^[7]。SCD 或院外心脏停搏是儿童 HCM 中不常见

的初始表现^[8],一旦出現通常情况危急,更需尽早评估。儿童 HCM 的临床症状及严重程度还与是否存在流出道梗阻密切相关。小于 1 岁的婴儿合并左心室流出道梗阻者常发生心力衰竭,较大年龄儿童发生左心室流出道梗阻也会导致猝死^[9],早期监测有无流出道梗阻对指导治疗非常重要。通常,儿童就诊的首要原因是出现相应的临床症状,结合存在的阳性体征可以初步诊断,但阴性症状与体征并不是儿童 HCM 的排除指标,仍需进一步检查和诊断。

2 儿童 HCM 辅助检查方法及其对猝死风险的评估价值

目前儿童 HCM 主要借助超声心动图和心脏磁共振(cardiac magnetic resonance, CMR)检查,并结合临床表现、胸片、心电图诊断,必要时借助心导管和造影鉴别诊断。前文已经论述,儿童 HCM 易发生 SCD,利用辅助诊断方法早期监测风险指标一直是研究者努力的方向。

2.1 超声心动图

超声心动图是临床诊断儿童 HCM 的首选方法。ACC/AHA 和 ESC 指南^[10-11]中儿童 HCM 的诊断标准是左心室壁厚度超过同年龄、同性别和同体表面积儿童左心室壁厚度平均值加 2 个标准差(或 Z 分数 > 2),并除外后负荷增加的疾病,如先天性心脏病、高血压、主动脉瓣狭窄和先天性主动脉瓣下隔膜等引起的左心室壁肥厚或全身性疾病。具体的诊断依据包括心室壁厚度测量及心肌回声描述,流出道梗阻及心室收缩、舒张功能的评估。不同类型的心脏超声各有优势,对于诊断 HCM 发挥重要作用。其中,二维超声可以反映室间隔与左心室后壁非对称性肥厚;M 型超声可以更精准地测量心肌,观察室间隔运动的幅度,对于诊断二尖瓣是否存在收缩期前向活动(systolic anterior motion, SAM)现象,即收缩期二尖瓣前叶向室间隔方向运动,引起或加重左心室流出道梗阻的现象比较敏感^[12]。临床中,超声还可以辅助鉴别特殊类型的继发性心肌病。比如努南综合征呈现双心室肥厚及双流出道梗阻;左心室各节段运动幅度减小则多见于线粒体疾病、PRKAG2 突变、Danon 病以及 Fabry 病等;糖原贮积症 II 型和浸润性疾病可见到特征性泡沫样心肌或颗粒样心肌。

同时,不断有研究表明,超声指标可以早期提示猝死的发生率。前文已经论述过,左心室流出道梗阻患儿发生 SCD 的风险非常高,梗阻相关指标是临床重要的监测指标。存在梗阻的 HCM 患儿的彩色血流显像在梗阻部位出现收缩期五彩镶嵌的射流束;左心室流出道血流速度明显增快、压差增大也是提示梗阻的

高危指标,成人流出道压差 ≥ 50 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 3 kPa) 为 SCD 的独立危险因素^[13],但儿童尚缺乏准确的风险阈值。研究^[14]表明,左心室壁厚度与 HCM 患儿 SCD 风险相关。成人 SCD 的风险指标为心肌任何节段厚度 ≥ 30 mm,但儿童由于其体表面积的不同很难定量指标绝对值,因此有研究^[15]提出将基于体表面积的左心室壁厚度(定义为 Z 分数 ≥ 6)作为 SCD 的高危因素进行评估。通常, HCM 患儿还会伴有左心房的增大,最常见的原因是 SAM 征导致收缩期二尖瓣反流和左心室充盈压升高,进而导致左心房扩大,左心房内径增大会增加 SCD、心房颤动、栓塞的风险^[16]。有学者用左心房容积指数 ≥ 40 mL/m² 作为预测成人不良心血管事件的指标,也可以为儿童提供参考。但目前应用超声对儿童猝死的评估还存在一定的局限性。儿童心肌正常值的基线参考数据缺乏,大部分来自国外数据;同时,由于对儿童在无镇静下进行超声检查存在困难,检查结果的准确性有待商榷;基于肌小节蛋白基因突变所致 HCM 患儿影像特点的复杂性,单独应用超声进行鉴别诊断仍存在局限性;专门适用于儿童的猝死风险指标有待进一步补充^[17]。因此,儿童 HCM 的心脏超声检查仍需临床更多的病例支持及经验积累,但作为初筛检查,在临床应用中仍极具价值。

2.2 CMR 检查

CMR 可以作出心脏不同切面的体层图像,对于 HCM 的早期形态学诊断极为灵敏,同时可以评估心肌血流灌注及心肌活性,对于 SCD 早期风险评估具有重要的意义^[9]。HCM 患儿的特征性改变是心肌异常肥厚,可呈节段性或弥漫性增厚,肥厚心室壁与正常心室壁厚度比值 ≥ 1.5 。有研究^[18]表明,相较于超声,CMR 能更好地测量心尖部的心肌厚度,观察心尖血流状态及结构细节,不易出现对心尖部肥厚的漏诊。同时,CMR 对于一些特殊类型的儿童 HCM 的鉴别也具有重要价值。研究^[19]表明,钆对比剂延迟强化会显示心内膜下或心肌的弥漫性延迟强化, T1 mapping 值于心肌淀粉样变区域明显增高,而 Anderson-Fabry 综合征 T1 mapping 值明显较原发性 HCM 低,可以用于鉴别。但单独应用 CMR 进行鉴别诊断仍然是不充分的,还需要综合参考病史、临床表现、基因检测等多项指标。

心肌纤维化是心肌重构的有力证据,发生心肌纤维化的患者易发生 SCD,钆对比剂延迟强化是识别心肌纤维化最有效的方法。研究^[20]表明, HCM 患儿中,其心肌延迟强化发生率与成人患者接近,与预后明显相关。心肌延迟强化信号可能是患儿 SCD 的独立危

险因素^[21]。总的来说,CMR 对于儿童 HCM 的诊断价值是巨大的,但在实际应用中,也存在患儿不配合检查、获得图像的质量不高、基线参考数据缺失以及研究支撑不足等问题,仍有待不断完善。

2.3 心电图

由于患儿心肌出现不同程度的肥大,心脏电活动明显异常,心电图异常甚至早于症状出现,对疑似患儿进行 12 导联和动态心电图监测可以早期辅助识别 HCM。患儿的心电图常表现为以下特征^[5,22]:(1)最常见的异常为 ST-T 水平明显压低,对应导联 T 波可直立、倒置或者双相改变,也可表现为 ST 段抬高,但往往振幅稳定,与心肌梗死的动态变化不同;(2)部分出现病理性 Q 波,通常见于下壁导联(Ⅱ、Ⅲ、aVF)和侧壁导联(Ⅰ、aVL 或 V₄~V₆);(3)可出现异常 P 波,且电轴左偏;(4)部分特征性改变可以辅助病因学诊断,如短 PR 间期、高大 QRS 波群和广泛 T 波倒置提示为糖原贮积症Ⅱ型,短 PR 间期伴房室传导阻滞提示为线粒体心肌病或 PRKAG2 心脏综合征等。同时,HCM 患儿发生猝死多与恶性心律失常有关,科学家们一直致力于寻找心电图敏感指标。有学者^[23]提出,儿童 6 个肢体导联 QRS 波群的 R 波和 S 波的总和 >10 mV,是 HCM 患儿猝死风险的预测指标,且与超声的风险指标互相独立,与心肌肥厚程度无明显相关。最近的研究^[24]表明,HCM 患儿存在明显心室电活动的延长及不同部位心室电活动的不同步性,并提出新的敏感指标 Tp-Te(心电图中心电图 T 波顶峰到 T 波结束的时间)也许能较好预测 HCM 患儿合并室性心律失常。该指标是反映跨室壁复极离散度的主要指标,即反映心内膜、心室壁中层细胞和心外膜细胞复极过程中时间先后和电位差,其与室性心律失常的发生密切相关^[25]。但由于缺乏大数据的进一步验证,该指标的具体应用还需要进一步探索。目前临床上对于恶性心律失常建议植入心脏复律除颤器,但不得不考虑到儿童身体的特殊性以及植入心脏复律除颤器的时机和并发症^[26],目前尚缺乏儿童心脏复律除颤器植入的循证医学证据。

2.4 其他辅助检查

临床诊断儿童 HCM 主要依赖于上述方法,但一些特殊情况需要采取心脏 CT、心导管、心肌活检等方法辅助诊断。通常 CT 检查由于其扫描时间间隔长、图像结果模糊等,不作为心肌病的首选诊断方法,常用于存在 CMR 禁忌,比如体内安置心脏起搏器的患儿的替代检查^[27]。然而有研究^[28-29]表明,延迟增强 CT 可以很好地评估心肌纤维化程度,准确达到了 93.85%,且其对纤维化评估结果与 CMR 结果具有一

致性,但在儿童群体中的应用仍有待验证。心导管检查作为一项有创操作,在儿童 HCM 中的使用需要谨慎,主要用于与限制型心肌病或缩窄性心包炎鉴别、怀疑左心室流出道梗阻但临床表现和影像学检查之间存在差异以及拟行心脏移植患儿的术前评估^[30];且研究^[31]表明其诊断儿童限制型心肌病和缩窄性心包炎的灵敏性和特异性可以达到 100%,对患儿鉴别具有重要意义。临床上,心肌活检并不是常规的检查方法,常在心导管检查时进行,由于其可能引起出血、感染甚至可能诱发心律失常,使用并不广泛,通常仅用于拟行心脏移植的 HCM 患者。

3 基因诊断及其对猝死风险的评估价值

基因检测对于精准诊断儿童 HCM 具有重要意义,总阳性率可达 80%^[32]。自 1990 年首次发现编码肌小节 β 肌球蛋白重链基因 MYH7 突变会导致家族性 HCM 以来^[33],目前已发现 40 余种基因与儿童 HCM 相关。多数儿童期明显特发性 HCM 病例是由心脏肌小节蛋白基因突变引起的,代谢性或综合征性 HCM 患者通常出现在婴儿期或儿童早期,其预后往往较差^[34]。研究^[35]表明,中国 HCM 患儿病因分布与西方国家显著不同,中国的遗传代谢性疾病比例较高,且最常见的肌小节突变基因是 MYH7 和 MYBPC3。2014 年 ESC 的新版 HCM 诊治指南^[11]强调遗传检测的必要性,对于确诊患者强烈建议遗传咨询和遗传检测(I 类推荐),对成年亲属和儿童建议遗传检测和临床检测(I 类和 II a 类推荐)。

科学家们一直致力于研究基因突变与患儿预后不良事件的关联。ANK2 突变与心肌过度肥厚相关;SCN5A 突变与流出道梗阻和左心房扩大程度呈正相关;携带 PLN 突变则存在室性心律失常的高风险^[36]。携带 MYBPC3 突变基因的患者心脏移植和恶性心律失常概率更高^[37],最近的研究^[38]进一步表明变异 MYBPC3 基因 p. Val158Met 和 TNNT2 p. Lys263Arg 单独或与 MYH7 p. Val320Met 结合,与严重左心室厚度和室间隔厚度增加的风险有关,进一步增加了猝死风险。因此,借助基因检测早期明确致病基因对预防 SCD 具有重要临床意义。但目前儿童 HCM 的基因诊断仍然面临很多的困难和挑战。首先该疾病本身基因突变机制复杂,仍有大量突变基因与机制尚未明确,且正常人自身存在基因突变,界定基因突变是良性还是与 HCM 相关仍然有待进一步研究。同时,国内基因检测受制于检测费用和主观因素等,检测的实施面临困难,无法获取大规模的基线研究数据。因此儿童 HCM 的基因诊断还需要更多的深入研究和探索。

4 儿童 HCM 猝死风险模型评估及进展

上文已经论述常规诊断方法对于猝死风险评估的一些研究进展,但由于儿童 HCM 疾病异质性强,仅依赖某一项检测进行风险评估局限性较大,因此不断有研究者尝试利用多项猝死危险因素指标进行综合分析并建模。2014 年欧洲的一支心血管研究团队^[13]基于来自 6 个中心的 3 675 例患者的队列,研发了一种新的 SCD 风险预测模型,这也是 HCM 研究中第一个经过内部验证的模型。该模型首次综合使用多项临床参数,纳入年龄、最大左心室壁厚度、左心房直径、左心室流出道压力梯度、SCD 家族史、非持续性室性心动过速、不明原因晕厥等几项指标以预估个体 5 年内 SCD 的发生率。该模型是对猝死风险预估的巨大突破,但研究对象主要是成人患者。另有一项研究^[8]通过对 1 024 例 ≤16 岁的 HCM 患者进行连续评估,利用上述几项指标建模并进行内部验证,可提供 5 年内患儿 SCD 风险的个体化估计,弥补了儿童群体的不足,但仍缺乏模型的外部验证。一项最近的研究^[39]通过原因别风险模型来识别和量化与患儿 SCD 相关的临床和遗传因素,通过多次交叉验证和参数调试建立了 PRIMaCY 的独立验证模型。模型最终包括年龄、室间隔厚度 Z 分数(即经过校正的室间隔厚度,下文 Z 分数含义相同)、左心室后壁厚度 Z 分数、左心房直径 Z 分数、非持续性左心室心动过速和晕厥,该模型在儿科 HCM 中 SCD 风险预测的准确率 > 70%。该模型还揭示了成人与儿童风险分层上存在明显差异:尽管室间隔厚度与患儿 SCD 风险之间存在线性关系,但风险率并没有随着室间隔肥厚累及的心肌面积的增大而增大,这与成人不同,表明儿童 HCM 尚无法明确室间隔 Z 分数的风险阈值;此外,静息状态左心室流出道压力峰值梯度被证明与儿童患者 SCD 之间没有显著关联,且在非常高的梯度下与 SCD 呈负相关,而在成人 HCM 患者中,该指标是预测 SCD 的危险因素。上述差异的存在可能与儿童患者的异质性及心脏尚处于动态发育状态相关,但具体机制还需要进一步研究。稍不足的是,该模型的基因检测数据存在缺失,因此遗传变异的相关危险因素并未出现在最终模型中,且新的危险因素钆对比剂延迟强化也未列入,这些部分仍有待进一步的研究。需要明确的是,由于儿童心脏生长发育的特点,疾病表型也随之变化,任何风险预测模型都是需要动态变化、更新迭代的,因此还需要更多的探索。

5 结语

随着诊断方法的进步和分子生物学技术的发展,儿童 HCM 的临床形态学和病因学研究不断取得新的

飞跃。临床应用各项辅助诊断技术的同时,还需要综合考虑其优势和不足,并结合患儿病情的具体情况,选择最合适的诊治方案。同时,基因诊断给儿童 HCM 的病因诊断带来了巨大价值,一些难以明确病因的 HCM 得益于基因技术可以尽早明确诊断。随着研究深入,临床上更多敏感指标可以用于儿童 HCM 最严重的并发症——SCD 的危险度预测评估,综合模型也不断完善。当然,对于这个高异质性且死亡率较高的临床疾病,仍然存在诸多研究空缺,在基因诊断和猝死风险预测模型的准确性、可行性方面仍需深入研究。

参考文献

- [1] Teare D. Asymmetrical hypertrophy of the heart in young adults[J]. *Br Heart J*, 1958, 20(1):1-8.
- [2] Lullal AJ, Abdelfattah RS, Ashley EA, et al. Hypertrophic cardiomyopathy as a cause of sudden cardiac death in the young: a meta-analysis[J]. *Am J Med*, 2016, 129(5):486-496. e2.
- [3] Rath A, Weintraub R. Overview of cardiomyopathies in childhood[J]. *Front Pediatr*, 2021, 9:708732.
- [4] Yetman AT, Hamilton RM, Benson LN, et al. Long-term outcome and prognostic determinants in children with hypertrophic cardiomyopathy[J]. *J Am Coll Cardiol*, 1998, 32(7):1943-1950.
- [5] 张艳敏, 李自普, 韩玲, 等. 中国儿童肥厚型心肌病诊断的专家共识[J]. *中国实用儿科杂志*, 2019, 34(5):329-334.
- [6] 张红菊, 徐丽媛, 靳璟, 等. 儿童肥厚型心肌病的超声心动图及临床特征分析[J]. *心肺血管病杂志*, 2022, 41(5):537-542.
- [7] Colan SD, Lipshultz SE, Lowe AM, et al. Epidemiology and cause-specific outcome of hypertrophic cardiomyopathy in children: findings from the Pediatric Cardiomyopathy Registry[J]. *Circulation*, 2007, 115(6):773-781.
- [8] Norrish G, Field E, Mcleod K, et al. Clinical presentation and survival of childhood hypertrophic cardiomyopathy: a retrospective study in United Kingdom[J]. *Eur Heart J*, 2019, 40(12):986-993.
- [9] 谭莹, 吕铁伟. 儿童肥厚型心肌病的磁共振与 CT 检查[J]. *中国实用儿科杂志*, 2019, 34(5):357-362.
- [10] Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO, et al. 2011 ACCF/AHA guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines[J]. *Circulation*, 2011, 124:e783-e831.
- [11] 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.
- [12] 张乾忠, 马沛然, 陈新民, 等. 小儿心脏病诊治进展[J]. *中国实用儿科杂志*, 2006, 21(2):81-92.
- [13] O'Mahony C, Jichi F, Pavlou M, et al. A novel clinical risk prediction model for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy (HCM risk-SCD)[J]. *Eur Heart J*, 2014, 35(30):2010-2020.
- [14] Bharucha T, Lee KJ, Daubeney PE, et al. Sudden death in childhood cardiomyopathy: results from a long-term national population-based study[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 65(21):2302-2310.
- [15] Decker JA, Rossano JW, Smith EO, et al. Risk factors and mode of death in isolated hypertrophic cardiomyopathy in children[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 54(3):250-254.
- [16] Guttman OP, Rahman MS, O'Mahony C, et al. Atrial fibrillation and thromboembolism in patients with hypertrophic cardiomyopathy: systematic

- review[J]. *Heart*, 2014, 100(6):465-472.
- [17] 丁文虹, 韩玲, 刘妍翰. 儿童肥厚型心肌病的超声学检查[J]. *中国实用儿科杂志*, 2019, 34(5):352-356.
- [18] 徐顺芯, 孔伟星. 磁共振成像与超声心动图对儿童肥厚型心肌病的诊断分析研究[J]. *全科医学临床与教育*, 2020, 18(4):314-317.
- [19] Sado DM, White SK, Piechnik SK, et al. Identification and assessment of Anderson-Fabry disease by cardiovascular magnetic resonance noncontrast myocardial T1 mapping[J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2013, 6(3):392-398.
- [20] 闫朝武, 方纬, 汪蕾. 儿童肥厚型心肌病磁共振延迟强化特征分析[J]. *国际放射医学核医学杂志*, 2018, 42(3):233-236 + 256.
- [21] Bruder O, Wagner A, Jensen CJ, et al. Myocardial scar visualized by cardiovascular magnetic resonance imaging predicts major adverse events in patients with hypertrophic cardiomyopathy[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 56(11):875-887.
- [22] 沈亦时, 傅国胜, 孙雅逊. 肥厚型心肌病的诊疗进展[J]. *临床心电学杂志*, 2018, 27(1):49-54.
- [23] Ostman-Smith I, Wettrell G, Keeton B, et al. Echocardiographic and electrocardiographic identification of those children with hypertrophic cardiomyopathy who should be considered at high-risk of dying suddenly[J]. *Cardiol Young*, 2005, 15(6):632-642.
- [24] 张海燕, 许静. 儿童肥厚型心肌病心室极功能改变及临床应用价值[J]. *中国妇幼健康研究*, 2022, 33(6):108-111.
- [25] Artyeva NV. Dispersion of ventricular repolarization; temporal and spatial[J]. *World J Cardiol*, 2020, 12(9):437-449.
- [26] Nakano SJ, Menon SC. Risk stratification in pediatric hypertrophic cardiomyopathy: insights for bridging the evidence gap? [J]. *Prog Pediatr Cardiol*, 2018, 49:31-37.
- [27] Kalisz K, Rajiah P. Computed tomography of cardiomyopathies[J]. *Cardiovasc Diagn Ther*, 2017, 7(5):539-556.
- [28] 马晓海, 赵蕾, 葛海龙, 等. 延迟增强 CT 评估肥厚型心肌病心肌纤维化的意义[J]. *中国医学影像学杂志*, 2015, 23(2):100-104.
- [29] 王箭. 延迟增强 CT 评估肥厚型心肌病心肌纤维化的意义[J]. *中西医结合心血管病电子杂志*, 2019, 7(31):84.
- [30] 中华医学会心血管病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.
- [31] 郭颖, 高伟, 傅立军, 等. 有创性心导管检查对限制性心肌病和缩窄性心包炎的诊断价值[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2017, 32(1):34-37.
- [32] Kang E, Kim YM, Kang M, et al. Clinical and genetic characteristics of patients with fatty acid oxidation disorders identified by newborn screening [J]. *BMC Pediatr*, 2018, 18(1):103.
- [33] Geisterfer-Lowrance AA, Kass S, Tanigawa G, et al. A molecular basis for familial hypertrophic cardiomyopathy: a beta cardiac myosin heavy chain gene missense mutation[J]. *Cell*, 1990, 62(5):999-1006.
- [34] Moak JP, Kaski JP. Hypertrophic cardiomyopathy in children[J]. *Heart*, 2012, 98(14):1044-1054.
- [35] Chan W, Yang S, Wang J, et al. Clinical characteristics and survival of children with hypertrophic cardiomyopathy in China: a multicentre retrospective cohort study[J]. *Eclinicalmedicine*, 2022, 49:101466.
- [36] Walsh R, Thomson KL, Ware JS, et al. Reassessment of Mendelian gene pathogenicity using 7,855 cardiomyopathy cases and 60,706 reference samples [J]. *Genet Med*, 2017, 19(2):192-203.
- [37] García-Giustinián D, Arad M, Ortíz-Genga M, et al. Phenotype and prognostic correlations of the converter region mutations affecting the β myosin heavy chain [J]. *Heart*, 2015, 101(13):1047-1053.
- [38] Mori AA, Castro LR, Bortolin RH, et al. Association of variants in MYH7, MYBPC3 and TNNT2 with sudden cardiac death-related risk factors in Brazilian patients with hypertrophic cardiomyopathy[J]. *Forensic Sci Int Genet*, 2021, 52:102478.
- [39] Miron A, Lafreniere-Roula M, Steve Fan CP, et al. A validated model for sudden cardiac death risk prediction in pediatric hypertrophic cardiomyopathy [J]. *Circulation*, 2020, 142(3):217-229.

收稿日期:2022-11-30

(上接第 675 页)

- [21] Cordes F, Ellermann C, Dechering DG, et al. Pre-procedural proton pump inhibition is associated with fewer peri-oesophageal lesions after cryoballoon pulmonary vein isolation[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1):4728.
- [22] Gaita F, Leclercq JF, Schumacher B, et al. Incidence of silent cerebral thromboembolic lesions after atrial fibrillation ablation may change according to technology used: comparison of irrigated radiofrequency, multipolar nonirrigated catheter and cryoballoon [J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2011, 22(9):961-968.
- [23] Schmidt M, Dorwarth U, Andresen D, et al. Cryoballoon versus RF ablation in paroxysmal atrial fibrillation: results from the German Ablation Registry [J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2014, 25(1):1-7.
- [24] Herrera Siklódy C, Deneke T, Hocini M, et al. Incidence of asymptomatic intracranial embolic events after pulmonary vein isolation: comparison of different atrial fibrillation ablation technologies in a multicenter study [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 58(7):681-688.
- [25] Romero J, Gabr M, Patel K, et al. Efficacy and safety of left atrial appendage electrical isolation during catheter ablation of atrial fibrillation: an updated meta-analysis [J]. *Europace*, 2021, 23(2):226-237.
- [26] Watanabe R, Sairaku A, Yoshida Y, et al. Head-to-head comparison of acute and chronic pulmonary vein stenosis for cryoballoon versus radiofrequency ablation [J]. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2018, 41(4):376-382.
- [27] Vanderlaan RD, Rome J, Hirsch R, et al. Pulmonary vein stenosis: treatment and challenges [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2021, 161(6):2169-2176.
- [28] Narui R, Tokuda M, Matsushima M, et al. Incidence and factors associated with the occurrence of pulmonary vein narrowing after cryoballoon ablation [J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2017, 10(6):e004588.
- [29] Raviele A, Natale A, Calkins H, et al. Venice Chart international consensus document on atrial fibrillation ablation: 2011 update [J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2012, 23(8):890-923.
- [30] Cheng X, Hu Q, Zhou C, et al. The long-term efficacy of cryoballoon vs irrigated radiofrequency ablation for the treatment of atrial fibrillation: a meta-analysis [J]. *Int J Cardiol*, 2015, 181:297-302.

收稿日期:2022-12-26