

肥厚型心肌病的药物治疗进展

普露桐¹ 陈玉成^{1,2}

(1. 四川大学华西医院心脏内科, 四川 成都 610041; 2. 四川大学华西医院罕见病中心, 四川 成都 610041)

【摘要】 肥厚型心肌病(HCM)是最常见的遗传性心肌病,特点是左心室肥大、心肌过度收缩及舒张功能障碍。HCM 的治疗药物选择有限,包括 β 受体阻滞剂、钙通道阻滞剂。这些药物不能阻止自然病程进展,也不能有效降低并发症的发生率。近年来,对HCM遗传基础和病理生理机制的了解不断加深,开发了靶向的、可能改善疾病的疗法。现结合最新研究进展,系统地阐述该病的药物治疗。

【关键词】 肥厚型心肌病;药物治疗;肌球蛋白抑制

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2024.02.003

Drug Treatment of Hypertrophic Cardiomyopathy

PU Lutong¹, CHEN Yucheng^{1,2}

(1. Department of Cardiology, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan, China; 2. Center of Rare Diseases, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan, China)

【Abstract】 Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is the most common inherited cardiomyopathy and is characterized by left ventricular hypertrophy, myocardial hypercontraction, and diastolic dysfunction. Drug treatment options of HCM are limited, including beta blockers, calcium channel blockers. These drugs do not prevent progression of the natural history and are not effective in reducing the incidence of complications. In recent years, increased knowledge of the genetic basis and pathophysiological mechanisms of HCM has led to the development of targeted, potentially disease-modifying therapies. In this article, we systematically describe the drug treatment of this disease based on the latest research progress.

【Keywords】 Hypertrophic cardiomyopathy; Drug treatment; Myosin inhibition

肥厚型心肌病(hypertrophic cardiomyopathy, HCM)是由编码肌节蛋白或肌节蛋白相关基因变异引起的最常见的遗传性心肌病,发病率为0.2%~0.5%^[1-2],疾病相关死亡率为每年0.5%^[3]。其特点为左心室肥大、心肌过度收缩和心脏舒张功能受损。该病根据左心室流出道是否梗阻,分为梗阻性和非梗阻性。当左心室流出道压力阶差在静息时 ≥ 30 mm Hg(1 mm Hg=0.133 3 kPa)或运动负荷下 ≥ 50 mm Hg,被称为梗阻性肥厚型心肌病(obstructive hypertrophic cardiomyopathy, OHCM)。OHCM患者除胸痛、晕厥等症状外,常出现运动不耐受,心力衰竭、心律失常及心源性猝死等风险升高。

HCM患者的主要药物治疗方式是 β 受体阻滞剂和/或钙通道阻滞剂。应用这些药物的主要目的是减慢心率,降低心脏收缩力,减轻收缩期左心室流出道梗阻,改善左心室舒张充盈,改善症状及患者生活质

量。然而,它们并不是专门针对HCM病因及其病理生理机制的药物,不能阻止疾病自然进展,对心律失常及心源性猝死等的发生率降低方面并不有效。近年来分子靶向药物的出现、基因治疗研究的不断深入使HCM患者的治疗有了突破性进展,现就HCM的药物治疗进展进行综述。

1 传统药物治疗

β 受体阻滞剂被认为是HCM患者的一线治疗方案,《2020年AHA/ACC肥厚型心肌病诊断及治疗指南》^[4]推荐其用于有症状的梗阻性心肌病患者(I类)。然而部分临床证据表明 β 受体阻滞剂在一定的条件下可能对HCM患者产生不利影响。 β 受体阻滞剂不仅会降低静息心率,还会减弱心率对运动的反应,通常被称为变时性功能不全,可能会限制运动能力。此外, β 受体阻滞剂使心脏舒张期延长的同时可能提高左心室充盈压,这是出现心力衰竭症状的主要原因之

基金项目:国家自然科学基金青年科学基金(82202248);四川省自然科学基金青年基金(23NSFC4589);四川大学华西医院1·3·5临床研究基金(2023HXFH041)

通信作者:陈玉成, E-mail: chenycheng2003@163.com

一。β 受体阻滞剂上述的这些影响可能在 HCM 患者中更加明显^[5]。卡维地洛可能为 HCM 患者的药物治疗提供一个新的选择,特别是可能有益于非梗阻性患者。卡维地洛是非选择性的 α 阻滞、β 阻滞的神经体液拮抗剂,抑制心脏收缩时不降低心率和心输出量,同时有助于减少 HCM 患者室性心律失常及心源性猝死的发生^[6]。

既往指南^[4,7]推荐 β 受体阻滞剂无效或不耐受的患者,使用非二氢吡啶类钙通道阻滞剂(如维拉帕米、地尔硫草)替代。对服用 β 受体阻滞剂和/或钙通道阻滞剂,但仍有持续严重症状的患者,可考虑加用丙吡胺或行室间隔减容治疗。

2 血管紧张素 II 受体阻滞剂

转化生长因子 β (transforming growth factor-β, TGF-β) 的激活参与触发心肌肥厚和纤维化,血管紧张素 II 受体阻滞剂可抑制 TGF-β 的激活。动物实验^[8]表明,血管紧张素 II 受体阻滞剂可阻止亚临床 HCM 转基因小鼠心肌肥厚的进展,防止非心肌细胞增殖和纤维化的出现,而对已肥大的心室无作用。VANISH 试验^[9]是缬沙坦的 II 期临床试验,该试验纳入携带致病基因、纽约心功能分级 I/II 级、左室射血分数保留的非梗阻性患者共 178 例,受试者 1:1 随机分组接受缬沙坦或安慰剂治疗 2 年。研究证实与安慰剂相比,使用缬沙坦的患者综合 Z 评分改善[评价指标包括:左心房体积、最大左心室壁厚、左心室质量、左心室舒张末期和收缩末期容积、组织多普勒舒张(E')和收缩(S')速度、肌钙蛋白 T 及尿钠素水平]^[9]。表明缬沙坦不仅可稳定疾病进展,还可能促进病情改善。而在 VANISH 试验进一步的亚临床期探索队列^[10]中,纳入存在 HCM 早期临床表现,但左心室肥大不符合诊断标准的 34 例基因携带者,结果表明缬沙坦未能在减缓疾病进展中显示出益处。血管紧张素 II 受体阻滞剂对治疗 HCM 患者,阻止其病理进展存在争议,疗效需进一步的研究验证。

3 分子靶向药物

心肌的收缩和舒张由含有肌动蛋白的细肌丝和含有肌球蛋白的粗肌丝之间的分子交叉桥所驱动,肌球蛋白的构象决定其与肌动蛋白相互作用的位点数量。在人体心肌中含有 MYH6 基因编码的 α-肌球蛋白和由 MYH7 基因编码的 β-肌球蛋白,均通过相同的基本步骤将化学能转化为机械运动,即与腺苷三磷酸结合后水解释放能量使肌球蛋白头部重构以便与肌动蛋白相互作用。肌球蛋白头部以两种状态存在,一种为无序松弛的结构开放构型,可与肌动蛋白相互作用;另一种为封闭构型,作为储备状态远离肌动蛋白。肌球蛋白在不同的构型间不断转换完成能量转化,实

现心肌收缩与舒张。

绝大多数导致 HCM 的基因突变发生在编码人类 β-肌球蛋白的 MYH7 或编码肌球蛋白结合蛋白 C 的 MYBPC3 基因中,这些肌球蛋白的相关突变导致其与肌动蛋白的相互作用增加而使心肌过度收缩。心肌肌球蛋白抑制剂可减少肌球蛋白与肌动蛋白相互作用位点的数量,降低左心室的高动力状态,改善收缩期间造成的左心室流出道梗阻。目前两种肌球蛋白抑制剂,mavacamten 和 aficamten 已进入临床评估。

mavacamten 是一种肌球蛋白的小分子变构抑制剂,可选择性地抑制心肌肌球蛋白腺苷三磷酸酶活性,并将肌球蛋白稳定为更紧凑的形式,处于不利于与肌动蛋白相互作用的状态中^[11]。mavacamten 可纠正突变所带来的心肌过度收缩及舒张受损,对 HCM 具有巨大的治疗潜力。早期动物实验^[12]表明,mavacamten 可抑制心肌肥厚、心肌细胞紊乱及纤维化的发展,并可减少杂合突变的小鼠中肥大及促纤维化基因的表达。

mavacamten 在 OHCM 患者的进一步试验中已显示出临床益处。PIONEER-HCM II 期临床试验^[13]共纳入 21 例症状性梗阻性患者,研究证实 mavacamten 可减轻左心室流出道梗阻、缓解症状、改善患者运动能力。EXPLORER-HCM 研究^[14]为 III 期临床试验,在 13 个国家 68 个临床心血管中心进行,共纳入 251 例纽约心功能分级 II/III 级的梗阻性患者,研究结果与 PIONEER-HCM I 试验一致。mavacamten 治疗减轻了左心室流出道梗阻,改善了患者运动能力及心功能,且安全性和耐受性良好。而在美国进行的另一项 VALOR-HCM III 期试验^[15]中,112 例症状严重的梗阻性患者接受治疗 16 周后,mavacamten 组中 17.9% 符合 2011 年 ACCF/AHA 指南^[16]推荐的室间隔减容治疗标准,而安慰剂组推荐治疗比例为 76.8%。后续两组患者均接受 mavacamten 治疗至 32 周^[17]及 56 周^[18],延期随访结果证明 mavacamten 治疗可减少外科室间隔减容术需求。上述研究随访周期均较短,具有一定的局限性。MAVA-LTE 研究^[19]是正在进行的为期 5 年的 EXPLORER-HCM 延长研究,以评估 mavacamten 的长期安全性及有效性。研究的中期分析结果显示,mavacamten 治疗 84 周左心室流出道压力阶差、N 末端脑钠肽前体、纽约心功能分级持续改善,且未发现新的治疗相关不良反应。上述研究均为欧美人群多中心的临床试验,在亚洲人群中代表性不足。一项在中国 12 家医院进行的 mavacamten III 期临床试验^[20]结果表明,接受 mavacamten 治疗 30 周的患者负荷下左心室流出道压力平均阶差从基线时的 106.8 mm Hg 下降至 48.9 mm Hg,患者临床症状、纽约心功能分级及

心脏生物标志物等显著改善。此外,基于心脏磁共振成像的左心室质量也显著降低,表明 mavacamten 可能有利于心脏重构。

mavacamten 作为 HCM 患者治疗的新选择,结合患者既往药物治疗背景,研究^[21]证实无论是否使用 β 受体阻滞剂,mavacamten 均可改善患者的运动能力和症状,并且 mavacamten 的综合影响在未接受 β 受体阻滞剂的患者组更大。然而 mavacamten 的临床应用仍具有挑战性,它的半衰期较长,且主要通过 CYP2C19、CYP3A4 和 CYP2C9 酶家族进行广泛的代谢,使用时应避免使用强 CYP2C19 或 CYP3A4 抑制剂^[22]。此外,上述临床研究多排除了严重心力衰竭症状患者,且随访周期较短、临床终点事件均为替代终点事件,临床疗效及安全性需进一步验证。

aficamten 是心肌肌球蛋白的另一类小分子抑制剂,作用机制与 mavacamten 相似,可降低 HCM 患者的病理性高收缩,且半衰期较短,无显著的药物间相互作用。REDWOOD-HCM 是在北美和欧洲 30 个心血管中心进行的 aficamten II 期临床试验^[23]。在已完成研究的前两个队列中,与安慰剂相比,aficamten 有助于降低左心室流出道压力阶差,改善心力衰竭症状,且患者耐受良好,无治疗相关的严重不良事件^[23]。第三个研究队列,REDWOOD-HCM 纳入 13 例接受 β 受体阻滞剂和/或钙通道阻滞剂联合丙吡胺治疗的梗阻性患者,结果表明 11 例(85%)患者症状有所改善,10 例(77%)患者梗阻程度有所改善^[24]。该研究证实标准治疗背景下 aficamten 的有效性以及联合用药的安全性,表明对于顽固性患者 aficamten 可能是一种全新的、安全有效的辅助治疗方法。SEQUOIA-HCM 试验^[25]是正在进行的 III 期临床试验,以心肺运动试验评估的峰值摄氧量变化为主要终点,以患者症状、纽约心功能分级、左心室流出道压力阶差及是否符合指南推荐的室间隔减容治疗标准为次要终点,该试验正在进行。

近年来分子靶向药物的出现使 HCM 的治疗有了突破性进展。这些药物可通过干预疾病的病理生理过程,改善心肌高收缩性,改变疾病自然进程。《2023 ESC 心肌病管理指南》^[7]已推荐,当使用 β 受体阻滞剂和/或钙通道阻滞剂行最佳药物治疗疗效不佳或不能耐受时,可考虑将心肌肌球蛋白抑制剂用作二线治疗。然而,这些药物的临床研究仅在相对较小的队列中进行,随访时间较短,纳入人群多仅为梗阻性患者,缺乏对左心室重塑的评价,对长期疗效及并发症的影响尚不明确,临床应用仍需谨慎。未来研究应在更大的队列中进行,并延长随访评估时间,此外可考虑增加非梗阻性患者的评估,以及对临床表型阴性的基因

携带患者的预防疗效评估。

4 基因治疗

近年来对 HCM 遗传基础的了解不断增加,以基因型为指导的靶向治疗不断进展,为精准治疗提供了新见解。HCM 涉及 15 种不同基因,超过 1 500 多种已知突变,然而 70% 的突变集中于 *MYH7* 及 *MYBPC3*,而基因治疗也多锁定于二者。广义上讲,HCM 基因治疗主要为 3 种途径:干扰缺陷蛋白质合成的基因沉默、纠正潜在遗传缺陷的基因组编辑以及替换突变基因以表达正常蛋白质的基因置换。

反义寡核苷酸介导的外显子跳跃是治疗遗传疾病的新技术,研究^[26]证实反义寡核苷酸介导的外显子跳跃在 *MYBPC3* 靶向敲除小鼠模型中可抑制异常信使核糖核酸的表达。尽管治疗效果短暂,但提供了 HCM 基因治疗新的可能性。

基因组编辑可能有针对性地纠正基因突变。既往研究^[27]通过规律成簇间隔短回文重复关联基因 9 在 1 例 *MYBPC3* 基因突变患者的生殖细胞中,激活特异性 DNA 修复反应,靶向准确地修复了突变。进一步的动物研究中证实,体内基因组编辑可预防 HCM。一项研究^[28]在小鼠模型中沉默致病基因后,用载体递送的基因组编辑器实现 DNA 修饰,纠正了心肌细胞 $\geq 70%$ 的致病性变异,保持了小鼠持久、正常的心脏结构和功能;另一项在 *MYH7* 突变的小鼠模型中进行的研究^[29]也证实,基于腺嘌呤碱基编辑器的基因组编辑可有效纠正 *MYH7* 致病性变异,阻止 HCM 表型的发生。

基因置换将有功能的基因整合到细胞基因组内,表达正常基因代谢产物,以代偿缺陷基因的功能。既往研究^[30]在携带 *MYBPC3* 突变的异常心肌细胞中通过反式剪接和基因替换方式恢复部分基因表达水平,抑制了心肌肥厚的发生。

基因疗法,特别是基因编辑的潜在益处是巨大的,有望预防、治愈疾病。基因治疗新进展不仅为 HCM 的治疗提供了新的思路,也提高了对疾病病理生理过程的认识。然而基因治疗仍面临挑战,治疗效率、安全性、经济性问题有待未来进一步探索。

5 小结

目前,HCM 以保守治疗为主,药物疗效不佳或不耐受者可通过外科手术或介入手术治疗。现有治疗手段较为成熟,但仍不能阻止疾病进展,彻底治愈疾病。分子靶向药物研究已表明其治疗可减轻患者症状、改善运动耐量、减少手术干预,然而远期疗效以及对长期生存率、并发症的影响仍不明确。随着基因工程技术的发展,HCM 基因治疗的研究已得到了很大的进展,理论上可实现根本性治疗,而将研究成果转化为临床应用仍需更大的技术突破。

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] Nishimura RA, Ommen SR, Tajik AJ. Cardiology patient page. Hypertrophic cardiomyopathy: a patient perspective [J]. *Circulation*, 2003, 108 (19): e133-e135.
- [3] Maron BJ, Rowin EJ, Maron MS. Hypertrophic cardiomyopathy: new concepts and therapies [J]. *Annu Rev Med*, 2022, 73:363-375.
- [4] 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]. *Circulation*, 2020, 142(25):e533-e557.
- [5] Weissler-Snir A, Rakowski H, Meyer M. Beta-blockers in non-obstructive hypertrophic cardiomyopathy: time to ease the heart rate restriction? [J]. *Eur Heart J*, 2023, 44(37):3655-3657.
- [6] Seo K, Yamamoto Y, Kirillova A, et al. Improved cardiac performance and decreased arrhythmia in hypertrophic cardiomyopathy with non- β -blocking R-enantiomer carvedilol [J]. *Circulation*, 2023, 148(21):1691-1704.
- [7] Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies [J]. *Eur Heart J*, 2023, 44(37):3503-3626.
- [8] Teekakirikul P, Eminaga S, Toka O, et al. Cardiac fibrosis in mice with hypertrophic cardiomyopathy is mediated by non-myocyte proliferation and requires TGF- β [J]. *J Clin Invest*, 2010, 120(10):3520-3529.
- [9] Ho CY, Day SM, Axelsson A, et al. Valsartan in early-stage hypertrophic cardiomyopathy: a randomized phase 2 trial [J]. *Nat Med*, 2021, 27 (10): 1818-1824.
- [10] Vissing CR, Axelsson Raja A, Day SM, et al. Cardiac remodeling in subclinical hypertrophic cardiomyopathy: the VANISH randomized clinical trial [J]. *JAMA Cardiol*, 2023, 8(11):1083-1088.
- [11] Anderson RL, Trivedi DV, Sarkar SS, et al. Deciphering the super relaxed state of human β -cardiac myosin and the mode of action of mavacamten on myosin molecules to muscle fibers [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018, 115 (35): E8143-E8152.
- [12] 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.
- [13] Heitner SB, Jacoby D, Lester SJ, et al. Mavacamten treatment for obstructive hypertrophic cardiomyopathy: a clinical trial [J]. *Ann Intern Med*, 2019, 170 (11):741-748.
- [14] Olivetto I, Oreziak A, Barriales-Villa R, et al. Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (EXPLORER-HCM): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2020, 396(10253):759-769.
- [15] Desai MY, Owens A, Geske JB, et al. Myosin inhibition in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy referred for septal reduction therapy [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2022, 80(2):95-108.
- [16] Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO, et al. 2011 ACCF/AHA guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [J]. *Circulation*, 2011, 124(24): 2761-2796.
- [17] Desai MY, Owens A, Geske JB, et al. Dose-blinded myosin inhibition in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy referred for septal reduction therapy: outcomes through 32 weeks [J]. *Circulation*, 2023, 147(11):850-863.
- [18] Desai MY, Owens A, Wolski K, et al. Mavacamten in patients with hypertrophic cardiomyopathy referred for septal reduction: week 56 results from the VALOR-HCM randomized clinical trial [J]. *JAMA Cardiol*, 2023, 8(10):968-977.
- [19] Rader F, Oreziak A, Choudhury L, et al. Mavacamten treatment for symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy: interim results from the MAVA-LTE Study, EXPLORER-LTE cohort [J]. *JACC Heart Fail*, 2024, 12(1):164-177.
- [20] Tian Z, Li L, Li X, et al. Effect of mavacamten on Chinese patients with symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy: the EXPLORER-CN randomized clinical trial [J]. *JAMA Cardiol*, 2023, 8(10):957-965.
- [21] Wheeler MT, Jacoby D, Elliott PM, et al. Effect of beta-blocker therapy on the response to mavacamten in patients with symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy [J]. *Eur J Heart Fail*, 2023, 25(2):260-270.
- [22] Tamargo J, Agewall S, Borghi C, et al. New pharmacological agents and novel cardiovascular pharmacotherapy strategies in 2022 [J]. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*, 2023, 9(4):353-370.
- [23] Maron MS, Masri A, Choudhury L, et al. Phase 2 study of aficamten in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2023, 81 (1):34-45.
- [24] Owens AT, Masri A, Abraham TP, et al. Aficamten for drug-refractory severe obstructive hypertrophic cardiomyopathy in patients receiving disopyramide: REDWOOD-HCM cohort 3 [J]. *J Card Fail*, 2023, 29(11):1576-1582.
- [25] Coats CJ, Maron MS, Abraham TP, et al. Exercise capacity in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy: SEQUOIA-HCM baseline characteristics and study design [J]. *JACC Heart Fail*, 2024, 12(1):199-215.
- [26] Gedicke-Hornung C, Behrens-Gawlik V, Reischmann S, et al. Rescue of cardiomyopathy through U7snRNA-mediated exon skipping in Mybpc3-targeted knock-in mice [J]. *EMBO Mol Med*, 2013, 5(7):1128-1145.
- [27] Ma H, Marti-Gutierrez N, Park SW, et al. Correction of a pathogenic gene mutation in human embryos [J]. *Nature*, 2017, 548(7668):413-419.
- [28] Reichart D, Newby GA, Wakimoto H, et al. Efficient in vivo genome editing prevents hypertrophic cardiomyopathy in mice [J]. *Nat Med*, 2023, 29(2): 412-421.
- [29] Chai AC, Cui M, Chemello F, et al. Base editing correction of hypertrophic cardiomyopathy in human cardiomyocytes and humanized mice [J]. *Nat Med*, 2023, 29(2):401-411.
- [30] 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:2023-12-29

(上接第 106 页)

- [36] Gilligan DM. Dual-chamber pacing in hypertrophic cardiomyopathy [J]. *Curr Cardiol Rep*, 2000, 2(2):154-159.
- [37] Jurado Román A, Montero Cabezas JM, Rubio Alonso B, et al. Sequential atrioventricular pacing in patients with hypertrophic cardiomyopathy: an 18-year experience [J]. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, 2016, 69(4):377-383.
- [38] Maron BJ, Shen WK, Link MS, et al. Efficacy of implantable cardioverter-defibrillators for the prevention of sudden death in patients with hypertrophic cardiomyopathy [J]. *N Engl J Med*, 2000, 342(6):365-373.
- [39] Maron MS, Rowin EJ, Wessler BS, et al. Enhanced American College of Cardiology/American Heart Association strategy for prevention of sudden cardiac death in high-risk patients with hypertrophic cardiomyopathy [J]. *JAMA Cardiol*, 2019, 4(7):644-657.
- [40] 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.

收稿日期:2024-01-07