

指南与共识

中国成人肥厚型心肌病诊断与治疗指南 2023

国家心血管病中心心肌病专科联盟、中国医疗保健国际交流促进会心血管病精准医学分会“中国成人肥厚型心肌病诊断与治疗指南 2023”专家组

摘要

肥厚型心肌病越来越受到心血管专科医师的重视。本指南总结了肥厚型心肌病病因、发病机制、诊疗手段、危险分层、康复管理、妊娠等最新认识，以期指导临床对于该病的规范化管理。

关键词 肥厚型心肌病；基因诊断；危险分层；改良扩大 Morrow 手术；经皮腔内室间隔心肌消融术

2023 Guideline for Diagnosis and Treatment of Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy

The Joint Committee of Cardiomyopathy Specialty Alliance, National Center for Cardiovascular Diseases/Cardiovascular Precision Medicine Branch of China International Exchange and Promotive Association for Medical and Health Care.

Co-corresponding Authors: SONG Lei, Email: songlqd@126.com; ZOU Yubao, Email: zouyb1973@sina.com; LI Xinli, Email: xinli3267@yeah.net; HUI Rutai, Email: fuwaihui@163.com

Abstract

Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is drawing more and more attention from cardiovascular specialists. This guideline summarized the latest knowledge on HCM etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment, risk stratification, rehabilitation and pregnancy management, aiming to standardize the clinical management of HCM.

Key words hypertrophic cardiomyopathy; genetic diagnosis; risk stratification; modified extended Morrow procedure; percutaneous transluminal septal myocardial ablation

(Chinese Circulation Journal, 2023, 38: 1.)

肥厚型心肌病 (hypertrophic cardiomyopathy, HCM) 可能是第一个基于病因与发病机制进行精准治疗的心血管病，越来越受到心血管专科医师的重视。2017 年《中国成人肥厚型心肌病诊断与治疗指南》(2017 指南) 发表后^[1]，有力地推动了我国 HCM 临床诊疗工作的规范化开展。近年来，随着 HCM 在病因、发病机制、诊疗手段、危险分层、康复管理等方面的知识与技术创新，迫切需要把这些科学技术与临床研究的成就，介绍给临床医师以及需要的患者。国家心血管病中心心肌病专科联盟、中国医疗保健国际交流促进会心血管病精准医学分会组织国内本领域长期从事 HCM 以及相关疾病工作的专家，更新

了《中国成人肥厚型心肌病诊断与治疗指南 2023》和 2017 指南比较，本指南更新要点如下：

更新要点

- (1) 更新了 HCM 的定义，“拟表型”疾病不再包括在 HCM 之中，减少临床混淆
- (2) 完善了 HCM 的临床分型，有利于指导临床对 HCM 的认知和诊疗
- (3) 增加了对 HCM 病程特点的论述，有利于对疾病危险分层和预后评估的理解
- (4) 在诊断方法部分，结合近年的进展，更

基金项目：中国医学科学院创新工程(2022-I2M-1-005)

通信作者：宋雷 Email:songlqd@126.com; 邹玉宝 Email:zouyb1973@sina.com; 李新立 Email:xinli3267@yeah.net; 惠汝太 Email:fuwaihui@163.com

中图分类号:R54 文献标识码:C 文章编号:1000-3614(2023)01-0001-33 DOI:10.3969/j.issn.1000-3614.2023.01.001

详尽、全面、深入地介绍了超声心动图、心脏磁共振成像 (cardiac magnetic resonance imaging, CMR)、放射性核素显像、病理检查等方法,有助于 HCM 的精准诊断和精准干预

(5) 作为 HCM 的重要诊断方法,基因诊断部分,针对 HCM 定义的更新,简化了致病基因列表,便于掌握;加入了本领域新的循证证据,并给出了具体推荐;同时列出了基因诊断流程,便于临床医师执行

(6) 增加了 HCM 诊治流程的总体框架,便于临床医师实施

(7) 将心脏性猝死 (sudden cardiac death, SCD) 危险分层与防治单列为一节,以方便临床应用和评估

(8) 治疗方面,结合近年来药物、介入、外科手术治疗的新理念、新方法进展,做了相关介绍和推荐

(9) 随着对 HCM 治疗和康复理念认识水平的提高,将生活方式管理和随访单列一章,有助于临床医师和患者把握

(10) 根据对 HCM 患者个体化管理的要求,新设多学科合作章节,有利于对 HCM 患者更加精准的分级诊疗和防控等策略的实施

本指南的相关建议仅供专业人员临床决策时参考,在临床的具体诊疗工作中还需要遵循“个体化”的原则。

为便于读者了解某一项诊断或治疗的价值,本指南对推荐类别/证据水平的表述沿用国际通用的方式。

推荐类别/证据水平的分级及定义

推荐类别	推荐类别/证据水平定义
I	已证实和(或)一致公认有益、有用和有效的操作或治疗,推荐使用
II	
II a	有关证据和(或)观点倾向于有用和(或)有效,应用这些操作或治疗是合理的
II b	有关证据和(或)观点尚不能被充分证明有用和(或)有效,这些操作或治疗可考虑应用
III	已证实和(或)一致公认无用和(或)无效,并对一些病例可能有有害的操作或治疗,不推荐使用
证据水平	
A	资料来源于多项随机临床试验或荟萃分析
B	资料来源于单项随机临床试验或多数非随机对照研究
C	仅为专家共识意见和(或)小规模研究、回顾性研究、注册研究

1 定义和分型

HCM 主要是由于编码肌小节相关蛋白基因致病性变异导致的、或病因不明的以心肌肥厚为特征的心肌病,左心室壁受累常见,需排除其他的心血管疾病或全身性、代谢性疾病引起的心室壁增厚。超声心动图或者磁共振检查左心室舒张末期任意部位室壁厚度 ≥ 15 mm 可确诊,致病基因检测阳性者或者遗传受累家系成员检查发现左心室壁厚度 ≥ 13 mm 也可确诊^[2]。

HCM 可根据血流动力学、遗传学特点或者肥厚累及的部位进行分型。

1.1 根据血流动力学特点

这种分型有利于指导患者治疗方案的选择,是目前临床最常用的分型方法。

(1) 梗阻性 HCM: 异常肥厚心肌突入左心室腔,造成血流通道阻塞,并在其上下方产生左心室流出道压力阶差 (left ventricular outflow tract gradient, LVOTG)。根据 LVOTG 的变化情况分为静息梗阻性和隐匿梗阻性,前者指静息时 LVOTG 峰值 ≥ 30 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa),后者指静息时 LVOTG 峰值 <30 mmHg 而激发后 LVOTG 峰值 ≥ 30 mmHg^[3]。心肌肥厚累及右心室时,静息时右心室流出道压力阶差峰值 ≥ 16 mmHg 诊断为右心室流出道梗阻^[4]。

(2) 非梗阻性 HCM: 静息时或激发后 LVOTG 峰值均 <30 mmHg。

1.2 根据遗传学特点

分为家族性 HCM 和散发性 HCM。家族性 HCM 是指除先证者外,三代直系亲属中有一个或以上成员被确诊为 HCM,或存在与先证者相同的基因变异,伴或不伴有心电图及超声心动图异常。否则为散发性 HCM。

1.3 根据心肌肥厚部位

(1) 心室间隔肥厚: 临床最常见,主要累及室间隔基底部。部分累及室间隔中部,表现为左心室中部乳头肌水平的室间隔肥厚。

(2) 心尖部肥厚: 主要累及左心室乳头肌水平以下心尖部,通常不伴 LVOTG 升高。

(3) 左心室壁弥漫性肥厚: 少数患者表现为左心室壁弥漫性增厚。

(4) 双心室壁肥厚: 除左心室壁肥厚外,还有右心室壁肥厚(右心室游离壁厚度 >5 mm)^[4]。

(5) 孤立性乳头肌肥厚: 主要特点是乳头肌肥厚,其余左心室节段不受影响^[5]。

2 流行病学

20 世纪 90 年代国外基于超声心动图筛查的研究显示 HCM 在成人中患病率为 1:500^[6]。21 世纪初中国在 8 000 余名普通人群中超声心动图筛查 HCM 患病率约为 80/100 000^[7]。但早期筛查手段的限制导致 HCM 患病率很可能被低估。随着临床和分子遗传学研究的不断深入,尤其是家族谱系筛查的推广以及更敏感的心脏影像学诊断的实施, HCM 的患病率据估计至少为 1/200^[8]。中国医学科学院阜外医院单中心研究发现, HCM 从 2016 年起成为该院门诊和住院患者最常见的心肌病类型,占心肌病门诊及住院患者的 45%,并且呈持续上升趋势^[9]。来自普通人群筛查性研究获得的患病率与临床诊断 HCM 患病率之间的差异,说明相当一部分无症状 HCM 患者可能未被确诊。

3 病因和发病机制

HCM 的主要病因是编码肌小节蛋白或肌小节相关结构蛋白的基因变异,主要表现为常染色体显性遗传,约 60% 的 HCM 存在致病性或可能致病性基因变异^[10],仍有大约 40% 的 HCM 未找到明确致病基因。

肌小节是心肌纤维的基本单位,其成分包括粗肌丝、细肌丝、Z 线、M 线等。编码粗肌丝相关的 β -肌球蛋白重链基因 (β -myosin heavy chain, *MYH7*) 和心脏型肌球蛋白结合蛋白 C 基因 (*myosin binding protein C*, *MYBPC3*) 是 HCM 最主要的致病基因,约各占 HCM 的 15%~30%。目前已证实的基因变异超过 2 000 余种^[8]。

基因变异可以通过改变氨基酸序列,即显性负效应(毒肽效应),产生具有生物学功能缺陷的蛋白;也可以通过降低编码蛋白的表达水平(单倍型剂量不足),使正常蛋白合成不足,最终造成肌小节或肌小节相关蛋白结构或功能异常,如 Ca^{2+} 敏感性增加、ATP 酶活性异常、肌球-肌动蛋白相互作用或肌小节装配发生改变等,使得心肌收缩异常、舒张功能受损、能量消耗增加,进而引起心肌压力感受及应答通路异常,诱发心肌细胞的组织学和形态学变化,导致心肌细胞肥大、排列紊乱、间质纤维化、心肌重塑等^[10-11]。

虽然 HCM 被传统观点认为是单基因疾病,但是, HCM 的最终临床表型是基因型、修饰因子以及环境条件等多种因素共同作用的结果。相同的基因变异因个体的基因表现度和外显率不同,以及遗传背景、表观修饰、生活方式或其他暴露因素的差异

可呈现不同的临床表型^[10-11]。部分 HCM 病因及发病机制尚不明确,对其相关的探索仍在不断进行之中。

4 诊断

4.1 临床表现

4.1.1 症状

HCM 临床症状变异性大,有些患者可长期无症状,而有些患者首发症状就是猝死。儿童或青少年时期确诊的 HCM 患者症状更多,预后可能更差。

(1) 呼吸困难:是最常见的症状,多为劳力性呼吸困难^[12]。主要是由左心室舒张期充盈压升高,以及升高的左心室压力传回肺循环所致。左心室充盈压升高是心室壁肥厚导致舒张顺应性受损和心内膜下缺血共同作用的结果。

(2) 胸痛:大约 40% 的 HCM 患者有胸痛不适的症状^[13],在不合并冠状动脉粥样硬化的 HCM 患者中也很常见。这是由于心肌肥厚,心室舒张受损和心肌耗氧量显著增加,导致心肌缺血所致。

(3) 头晕:常劳累时加重,可能因劳力后 LVOTG 增大,或活动后汗液蒸发,血容量下降导致。头晕也可能是由于快速站立或排便时的 Valsalva 动作引起。某些药物,如利尿剂、硝酸甘油和血管扩张性药物会增加 LVOTG,加重左心室流出道梗阻。头晕也可能继发于非持续性心律失常相关的低血压和脑灌注减少。

(4) 心悸:多与心功能减退或心律失常有关。HCM 患者常合并心律失常,例如房性和室性期前收缩、窦性停搏、心房颤动(房颤)、心房扑动(房扑)、室上性心动过速和室性心动过速(室速)等。

(5) 晕厥:15%~25% 的 HCM 患者至少发生过一次晕厥,另有 20% 的患者有先兆晕厥,一般见于活动时^[1]。儿童和青年人常常在运动时出现,由于运动时心输出量不足或合并心律失常而引起。非持续性房性或室性快速性心律失常是 HCM 患者常见的晕厥原因,而部分 HCM 患者存在窦房结和房室结功能异常,会导致严重的心动过缓,也是引起晕厥的重要原因。伴有晕厥的患者猝死风险增加,需要积极检查和治疗。

(6) SCD: HCM 是青少年和运动员发生 SCD 最常见的病因^[14],尤其与过度劳累有关。在超过 80% 的病例中,导致猝死的心律失常是心室颤动(室颤)。

4.1.2 体征

HCM 体格检查所见与患者疾病状态有关。典型体征与左心室流出道梗阻有关,无或梗阻较轻的患者可无明显的阳性体征。

触诊: 心前区心尖搏动常常横向移位, 心尖搏动通常范围大, 异常有力。

听诊: 第一心音正常。第二心音通常是正常分裂的, 但在流出道压力阶差大的患者中, 可闻及矛盾分裂的第二心音。S3 奔马律在儿童中很常见, 但在成年人听到 S3 奔马律时, 提示失代偿性心力衰竭(心衰)。

梗阻性 HCM 患者胸骨左缘第 3~4 肋间可闻及较粗糙的喷射性收缩期杂音, 杂音通常是收缩期渐强-渐弱杂音, 不向颈部传导, 增加心肌收缩力(如运动、室性期前收缩后)或减轻心脏前负荷的措施(如站立位、Valsalva 动作、含服硝酸甘油等)可使杂音增强; 相反, 减弱心肌收缩力或增加心脏前负荷措施(如 β 受体阻滞剂或蹲位、抬腿等)可使杂音减弱。收缩期二尖瓣前叶前向运动(systolic anterior motion, SAM)征和存在明显 LVOTG 增高的患者可闻及二尖瓣关闭不全的心尖部全收缩期杂音, 向腋窝传导。

4.1.3 病程特点

HCM 的临床病程具有多样性, 近一半的患者初诊时无明显的临床症状^[15], 只是被偶然发现。而在另一些患者, HCM 则沿着特定的疾病进程发展, 穿插着改变疾病病程的临床事件, 并影响治疗策略。在三级医疗中心就诊的 HCM 患者年死亡率为 2%~4%^[16]; 来自选择性较低的社区 HCM 患者年死亡率为 1.5%~2.0%^[17]; 而在规范管理策略干预下, 有可能将年死亡率降至 0.5%^[18]。由于多数 HCM 患者及基因携带者病程很长, 在全生命周期中会合并多个合并症, 这些合并症会明显影响患者的死亡率和死亡原因。如合并冠心病的 HCM 约占 10%~53%^[19], 由于冠心病与 HCM 临床表现常常类似, 有时会忽视其诊治, 其自然病程会明显改变。

SCD、心衰和血栓栓塞是 HCM 死亡的三大主要原因。SCD 是 HCM 灾难性的临床结局, 其危险性随年龄增长可能逐渐下降, 但不会消失^[16]。SCD 的早期识别和危险分层是 HCM 首要的临床问题, 本指南有专门章节进行论述。

HCM 患者血栓栓塞的最常见原因是房颤, 患病率 20% 左右^[20], 相关年死亡率约 0.7%。研究显示, 未经抗凝治疗或依从性差的患者, 血栓栓塞事件的发生率比接受规律抗凝治疗的患者高出 7 倍以上^[21]。

心衰是 HCM 广泛存在的并发症, 与 HCM 患者死亡风险增加独立相关^[22]。HCM 的心衰以射血分数保留的心衰(heart failure with preserved ejection

fraction, HFpEF)为主, 主要由心室舒张功能异常引起。心室舒张过程包括主动舒张和被动充盈, 主动舒张是指心肌内在的特性, 被动充盈与心肌僵硬程度(或顺应性)有关。HCM 患者既有心肌主动舒张障碍, 也有被动充盈障碍。研究显示 43.5% 的 HCM 患者可进展为 HFpEF^[22]。HCM 患者由于心室壁增厚, 心腔相对较小, 左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)为 50% 时实际搏出量可能不足以满足循环需求, 因此, 当 LVEF 接近 50%, 就应警惕收缩功能不全。

部分患者可进展至 HCM 终末期, 表现为严重左心室收缩功能障碍, 主要诊断标准是超声心动图检查 LVEF \leq 50%, 伴或者不伴左心室扩大。HCM 终末期患者往往反复出现心衰症状, 如果患者达到 NYHA 心功能分级 III~IV 级, 预后比 HFpEF 差^[23], 甚至比扩张型心肌病患者更差^[24]。

临床上有部分 HCM 患者呈限制型表现, 超声心动图诊断标准为:(1) 双心房明显扩大, 超声多普勒提示 E/A 比值 \geq 2 和减速时间 \leq 150 ms, 房颤患者满足后者即可;(2) 无或轻度左心室肥厚;(3) 心室腔缩小或正常;(4) LVEF 正常或轻度降低^[25]。HCM 人群中限制型表现的发生率为 1.5%~5.9%^[25-26]。与典型 HCM 比较, 该类患者临床表现重, 心衰和猝死率高, 生存率和特发性限制型心肌病患者接近^[25]。

HCM 患者肺动脉高压发生率在 18%~50% 之间, 年发病率为 1%。合并肺动脉高压的 HCM 患者生活质量和活动耐量更差, 病程长和左心室收缩功能减退是肺动脉高压发生的独立预测因素^[27]。运动相关肺动脉高压(运动过程中肺动脉收缩压 \geq 60 mmHg)近年来受到越来越多的关注, 有文献报道 HCM 患者运动相关肺动脉高压发生率为 38%, 出现运动相关肺动脉高压的患者左心室舒张功能更差、静息肺动脉收缩压更高、N 末端 B 型利钠肽原(N-terminal prohormone of B-type natriuretic peptide, NT-proBNP)水平更高^[28]。肺动脉高压、运动相关肺动脉高压均为 HCM 患者预后不良的独立危险因素^[29], 应当早期识别并及时干预。

肾功能不全是 HCM 患者常见的并发症。有研究提示 HCM 患者中超过半数估算肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR) $<$ 90 ml/(min \cdot 1.73 m²), 约 15% 患者 eGFR $<$ 60 ml/(min \cdot 1.73 m²)。HCM 合并肾功能不全在女性、高龄及左心室收缩功能异常的患者中更加常见^[30]。这一类患者除风险增

此外,其临床诊断需要更加谨慎,注意与多器官、多系统受累的疾病相鉴别。

4.2 诊断方法

4.2.1 实验室检查

(1) 生物学标志物:① B 型利钠肽或 NT-proBNP:可以协助诊断 HCM 是否合并心衰以及对疾病进展与预后进行评估^[31](I, B)。② 心肌肌钙蛋白: HCM 患者心电图可表现有 ST-T 改变及异常 Q 波(I, C)。超半数 HCM 患者可存在血清心肌肌钙蛋白不同水平升高,且与心功能相关^[32]。其升高可能与 HCM 患者存在心肌细胞隐匿性损伤有关。③ 反映炎症、纤维化、细胞死亡的标志物,如肿瘤坏死因子 α 、基质金属蛋白酶等,有利于 HCM 疾病的危险分层与预后评价。多项指标的组合检测可能是未来发展的方向。

(2) 血常规和血生化检查:血常规、血生化指标、铁代谢指标等应作为 HCM 患者初诊常规检查项目(I, C),用于评估患者基础状况及是否合并其他疾病。如涉及鉴别诊断,则可检测与疾病明确相关的特殊指标,如免疫固定电泳、KAPPA 轻链、LAMDA 轻链用以鉴别心脏淀粉样变等(II a, C)。

4.2.2 心电信息检查

(1) 常规心电图:虽然当今多模态心脏影像技术发展迅速,但心电图仍是 HCM 患者不可或缺的初步评估手段,并可能是疾病早期唯一异常表现。常规心电图具有灵敏度高、简便易行等特点,可提供各种心律失常、心房/心室肥大以及心肌缺血等信息。HCM 患者出现常规心电图异常的比例可高达 90% 以上。作为初筛和随访的主要手段之一,推荐对所有疑诊和确诊的 HCM 患者进行常规心电图检查(I, B)。

HCM 心电图异常通常有以下表现:① 心房异常:由于舒张功能减低、二尖瓣反流等导致心房扩大,心电图可有相应表现。② 病理性 Q 波:在 HCM 患者中,病理性 Q 波通常认为存在透壁心肌纤维化,发生率 18%~53%。③ 左心室高电压: HCM 患者心电图出现左心室高电压的比例约为 43%~60%,同时单独出现左心室高电压而无其他心电图异常的发生率很低(1%~2%),这可为与其他疾病的鉴别诊断提供依据。④ 复极异常: ST-T 改变在 HCM 中的发生率高,部分表型如心尖 HCM 可有典型的巨大倒置 T 波等特征性改变。⑤ QT 间期延长: 1/8 的 HCM 患者可出现 QT 间期延长,并可能与埋藏式心脏复律除颤器(implantable cardioverter defibrillator, ICD)放电密切

相关^[33]。

对 HCM 鉴别诊断的研究发现,如果同一导联 Q 波和正向 T 波同时出现,或者前侧壁导联出现巨大倒置 T 波,则倾向诊断 HCM;如果出现 PR 间期缩短和(或)心室预激波,则更支持糖原贮积病或法布雷病;如果左心室壁增厚伴肢体导联低电压,则倾向诊断心脏淀粉样变^[34]。

(2) 动态心电图监测:动态心电图能够连续记录受检者是否存在快速或者缓慢型心律失常、传导阻滞、窦性停搏及其持续时间、严重程度等。由于 HCM 易合并心律失常,推荐所有 HCM 患者行 24~48 小时动态心电图监测,以评估心律失常、SCD 的风险^[35](I, B)。

(3) 有创电生理检查:心脏电生理检查可记录 and 标测心内心电图,通过各种特定的电脉冲刺激来评估心律失常的起源部位并行相应的治疗。一般不推荐 HCM 患者应用有创电生理检查作为疾病危险分层和评判预后的手段(III, C)。而对于存在预激综合征,或考虑行器械治疗心律失常的 HCM 患者,可考虑行电生理检查^[36](II b, C)。由于存在诱发多形性室速的风险,所以术前应充分评估,且操作应在经验丰富的心血管中心进行。

4.2.3 负荷试验

负荷试验可用于评估左心室流出道是否存在隐匿性梗阻,或评估运动或心肺储备功能,用以指导疾病的远期管理和治疗。对于静息状态没有而运动后有流出道梗阻症状的 HCM 患者,推荐使用运动负荷试验以排除隐匿性梗阻(I, B);室间隔减容术前评估可考虑在有经验的临床医师指导下行运动负荷试验(II b, C)。运动负荷检查过程中应密切关注患者症状和体征,并配备相应的急救人员和设施。若运动负荷试验无法进行,可采取药物激发试验替代^[37-38](I, B)。

心肺运动试验可用于 HCM 与生理性心肌肥厚(如运动员)的鉴别诊断(I, B)。对 HCM 危险分层、心脏康复训练指导和预后判断具有一定价值,也是心脏移植受者筛选的重要评估手段^[37-38](II a, B)。心肺运动试验禁用于梗阻性、心律失常高风险或血流动力学不稳定的 HCM 患者(III, C)。

4.2.4 超声心动图

超声心动图是 HCM 诊断首选、准确且经济的方法,所有 HCM 患者均应行经胸超声心动图检查,必要时还需进行心脏超声造影和经食道超声心动图检查(I, B)。

(1) 评估左心室壁厚度: HCM 心室壁肥厚可发生在任何部位, 对于已确诊或可疑 HCM 的患者, 需要在舒张末期左心室短轴二尖瓣、乳头肌和心尖切面进行连续心室壁厚度的测量。

(2) 评估左心室流出道梗阻: HCM 患者 LVOTG 是动态变化的, 受各种改变心肌收缩力和心脏负荷因素的影响。因此, 对静息状态无左心室流出道梗阻的患者, 需要在激发状态下进行评估。当检测到左心室腔内压力阶差时, 需系统扫查确定有无左心室中部梗阻、二尖瓣器异常以及主动脉瓣下隔膜。

(3) 评估 SAM 征和二尖瓣反流: SAM 征导致瓣叶对合不良, 继发收缩中晚期为著及偏后外侧的二尖瓣反流; 测量反流速度和时间可帮助与左心室流出道湍流鉴别。

(4) 评估左心室舒张功能: HCM 患者多伴有明显的左心室舒张功能障碍, 评估其左心室充盈压有助于评估症状, 判断疾病分期。一般采用多普勒超声心动图对 HCM 患者左心室舒张功能进行综合评价。

(5) 评估左心室收缩功能: 有研究显示, HCM 患者 LVEF 正常时或携带致病基因变异的家属在心室壁尚未增厚前, 就出现了左心室纵向收缩速度和应变减低^[39]。采用组织多普勒心肌显像和斑点追踪成像技术评估心室各节段纵向收缩速度和形变参数(应变和应变率), 能够更准确地评估 HCM 患者的心室收缩功能。

(6) HCM 鉴别诊断: 某些特定的超声心动图特征有助于疾病的诊断。向心性肥厚常见于法布雷病; 双心室壁肥厚和双心室流出道梗阻多见于 Noonan 综合征; 心肌呈斑点或颗粒状回声、少量心包积液、房间隔增厚、主动脉瓣结节状增厚、LVEF 轻度减低伴限制性充盈多提示淀粉样变。

HCM 经胸超声心动图检查推荐建议

推荐意见	推荐类别	证据水平
对于疑似 HCM 的患者, 推荐采用经胸超声心动图进行初始评估	I	B
HCM 患者首次评估时, 推荐在患者坐位、半仰卧位和站立时静息和 Valsalva 动作时进行经胸二维超声心动图和多普勒超声心动图检查	I	B
推荐采用二维超声心动图短轴观检测左心室节段从基底至心尖最大舒张期室壁厚度 ^[40]	I	C
推荐对 HCM 患者的左心室舒张功能进行综合评价, 包括二尖瓣舒张期前向血流的脉冲多普勒检查、二尖瓣环组织多普勒成像、肺静脉血流速率、肺动脉收缩压、左心房内径和容积指数 ^[41]	I	C

对于有症状的 HCM 患者, 如果静息状态或床旁 Valsalva 动作后 LVOTG 峰值 <50 mmHg, 推荐在站立位、坐位和半仰卧位的运动过程中进行二维和多普勒超声心动图检查, 以检测和评估激发后左心室流出道梗阻的情况和运动诱发的二尖瓣反流 ^[42]	I	B
对于静息状态或激发后 LVOTG 峰值 <50 mmHg 的无症状 HCM 患者, 若 LVOTG 的存在与生活方式建议和药物治疗决策相关, 可考虑在患者站立位、坐位和半仰卧位的运动过程中进行二维和多普勒超声心动图检查 ^[42]	II a	C
对于经胸超声心动图图像不理想, 或不能确诊的心尖肥厚、心尖室壁瘤或不典型的 HCM 患者, 特别是其他成像方式如 CMR 不容易获得或有明确禁忌时, 可考虑静脉注射超声造影剂进行左心室腔增强显像 ^[43]	II a	B
推荐所有接受室间隔心肌消融术的 HCM 患者行经冠状动脉超声心动图声学造影, 以确定消融位置 ^[44]	I	B
对于已经进行室间隔减容术的 HCM 患者, 建议术后 3~6 个月进行经胸超声心动图检查评估手术疗效 ^[45]	I	B
如果 HCM 患者的临床表现没有变化或者无不良事件发生, 建议每 1~2 年复查经胸超声心动图, 评估心肌肥厚的程度、左心室流出道梗阻、二尖瓣反流和心肌功能 ^[46]	I	C
对于临床表现加重或出现新发不良临床事件的 HCM 患者, 建议复查经胸超声心动图 ^[47]	I	B
对于 HCM 患者的一级亲属, 推荐采用经胸超声心动图进行家系初筛和定期随访 ^[48]	I	B
对于基因型阳性但表型阴性的个体, 推荐进行定期超声心动图检查(儿童和青少年每 1~2 年、成人每 3~5 年), 连续监测其临床状态的变化 ^[49]	I	B

HCM 经食道超声心动图检查推荐建议

推荐意见	推荐类别	证据水平
若患者左心室流出道梗阻机制不明、室间隔减容术前评估二尖瓣器或患者疑有瓣膜本身异常引起的严重二尖瓣反流时, 推荐进行经食道超声心动图检查 ^[50]	II a	C
对接受室间隔心肌切除术的患者, 推荐进行围术期经食道超声心动图检查, 以明确左心室流出道梗阻机制, 评估二尖瓣的解剖结构和功能, 指导制定手术策略, 评价手术效果和术后并发症, 并检测残余左心室流出道梗阻的程度 ^[51]	I	B
若经胸超声心动图声窗不足以清晰观察心肌层的造影回声, 可考虑对候选室间隔动脉穿支进行注射冠状动脉造影剂的经食道超声心动图检查, 以指导室间隔心肌消融术 ^[51]	II a	C
对于经胸超声心动图评估后仍难进行如药物治疗、计划行室间隔心肌切除术、排除主动脉瓣下隔膜或二尖瓣结构异常继发二尖瓣反流, 或评估室间隔心肌消融术的可行性等临床决策的 HCM 患者, 进一步行经食道超声心动图检查是非常必要的 ^[51]	II a	C
经食道超声心动图可用于 HCM 合并房颤患者左心耳血栓的筛查	II a	C

4.2.5 心脏磁共振成像

对比超声心动图, CMR 除了能够准确显示心脏结构与功能变化外, 还可以结合钆对比剂延迟强化(late gadolinium contrast enhancement, LGE)在体识别心肌纤维化^[52]。CMR 能清晰显示左心室壁肥厚的

节段性改变,如心尖 HCM 伴有的心尖心腔裂隙状、囊状突出或伴室壁瘤形成等。心尖 HCM 合并室壁瘤并不少见,需要与左心室中段 HCM (乳头肌水平环性增厚)相鉴别^[53]。对称性 HCM 表现为左心室壁弥漫性增厚,需排除任何引起左心室后负荷增加的心肌疾患,并且还需与系统性或代谢性疾病心肌受累相鉴别。

LGE 是目前临床在体评估心肌纤维化最有效的方法,约有 65% 的 HCM 患者会出现 LGE,多表现为肥厚心肌内局灶性或斑片状强化,其中以室间隔与右心室游离壁交界处局灶状强化最典型^[54]。室间隔非对称性肥厚伴右心室插入部强化以及继发性左心房扩大是 HCM 最常见征象。LGE 在疾病预后判断和危险分层中发挥重要作用,出现广泛 LGE (LGE 定量 \geq 左心室质量的 15% 或目测 LGE 分布广泛)提示 SCD 风险增加^[55]。

CMR 在 HCM 诊断中的推荐建议

推荐意见	推荐类别	证据水平
可疑 HCM,但超声心动图不明确时,建议 CMR 检查 ^[56-57]	I	B
可疑心尖部或侧壁或下间隔肥厚以及非缺血性心尖室壁瘤的患者建议 CMR 检查 ^[56-57]	I	B
需要进一步评估左心室结构(乳头肌病变等)以及心肌纤维化的患者建议 CMR 检查 ^[56-57]	I	B
对于存在左心室壁肥厚但不除外其他诊断(如心脏淀粉样变或运动员心脏改变)的患者建议 CMR 检查 ^[57-58]	I	B
室间隔减容术的术前指导与术后评估,如对于超声心动图不能清晰显示二尖瓣和乳头肌的解剖结构,或需要评估术区心肌瘢痕形成状态的患者建议 CMR 检查 ^[59]	II b	B
如果条件允许,也可对所有已经确诊或疑似 HCM 的患者进行系列(3~5 年)CMR 检查,以便于 SCD 的危险分层 ^[60]	II b	C
通过 T1 mapping 及细胞外容积等定量技术,检测 HCM 患者临床前期心肌纤维化,有助于早期检出心室重构,加强患者管理 ^[60-61]	II b	C

4.2.6 放射性核素显像

放射性核素显像在 HCM 诊断中可用于以下情况:

(1) 心肌缺血和冠状动脉微循环功能障碍的鉴别:心肌缺血是 HCM 的病理机制之一,对患者预后具有重要影响。利用核素心肌灌注显像可以无创检测 HCM 是否存在明显的心肌缺血,对于有胸部不适但冠心病可能性低的 HCM 患者,利用核素心肌灌注显像诊断是否合并冠心病具有较好的阴性预测值^[62]。另一方面,即使证实无心外膜下冠状动脉病变, HCM 患者仍有可能存在冠状动脉微循环障碍及冠状

动脉血流储备降低。目前的心肌灌注显像技术,无论是应用正电子发射断层显像还是单光子发射断层显像,均能实现心肌血流的定量分析,获得负荷和静息状态下的心肌绝对血流量,从而计算冠状动脉血流储备^[63],是评估冠状动脉微循环障碍重要的影像学方法^[64]。此外,应用心肌灌注显像可以检测心尖部的心肌梗死,预测心尖部室壁瘤形成。

(2) 心脏淀粉样变的鉴别:放射性核素骨显像可用于鉴别有心肌肥厚表现的转甲状腺素蛋白淀粉样变,其显像剂结构多为^{99m}Tc(^{99m}Tc^m)标记的磷酸盐衍生物,如:^{99m}Tc^m-标记焦磷酸盐(^{99m}Tc^m-pyrophosphate, ^{99m}Tc^m-PYP)、^{99m}Tc^m-标记双羧基双磷酸盐和^{99m}Tc^m-标记羟基亚甲基二磷酸盐等,目前国内主要应用^{99m}Tc^m-PYP。^{99m}Tc^m-PYP 可与心脏淀粉样纤维中的钙与磷酸盐特异性结合,如果心肌放射性摄取为 2 级(与骨摄取相当)或 3 级(高于骨摄取),则为阳性,提示淀粉样变累及心肌^[65]。虽然另一类免疫球蛋白轻链心脏淀粉样变也会有部分患者心肌有较低的^{99m}Tc^m-PYP 摄取,一般为 1 级(低于骨摄取)或 2 级,但如果结合血清/尿液中单克隆免疫球蛋白阴性,则^{99m}Tc^m-PYP 显像诊断淀粉样变的特异性和阳性预测值接近 100%,几乎可以替代心肌活检^[66]。对于免疫球蛋白轻链心脏淀粉样变,¹⁸F-氟比他班和¹¹C 匹兹堡复合物 B 等特异性显像剂目前在研究中也显示出了较好的显像效果^[67],未来有望应用于心脏淀粉样变的精准分型。

放射性核素显像在 HCM 诊断中的推荐建议

推荐意见	推荐类别	证据水平
对于有症状的 HCM 患者,应用负荷心肌灌注显像检测心肌缺血 ^[62]	II a	C
应用核素心肌血流定量技术测定冠状动脉血流储备,评价 HCM 冠状动脉微循环功能障碍 ^[63]	II a	C
应用 ^{99m} Tc ^m -PYP 显像鉴别淀粉样变相关的心肌肥厚 ^[66]	I	B

4.2.7 计算机断层血管成像 / 造影

对于有心绞痛或存在心肌缺血证据的 HCM 患者,建议行冠状动脉计算机断层血管成像 / 冠状动脉造影用以排除是否存在缺血性心脏疾病。对于需要行减容术的 HCM 患者,推荐冠状动脉造影检查用以评估冠状动脉的解剖和狭窄情况^[68-69] (I, B)。

4.2.8 左心室造影

左心室造影检查不仅可通过造影显示心脏和血管的形态结构,还可测量心腔内的压力。存在左心室流出道梗阻时,左心室造影可见心室腔与

流出道之间存在收缩期压力阶差。左心室造影可以帮助判断特殊类型 HCM, 如心尖肥厚患者心腔呈典型的“黑桃 A”形态。存在以下情况的 HCM 患者推荐行此检查 (I, B): (1) 非侵入性影像学检查无法明确是否存在左心室流出道梗阻; (2) HCM 减容治疗 (包括室间隔心肌消融术与外科切除术) 的术前评估^[70-71]。

4.2.9 病理检查

(1) 心内膜心肌活检: 心内膜心肌活检 (心肌活检) 病理检查有助于诊断或鉴别诊断疑似的代谢性或系统性疾病心肌受累。适应证包括: ① HCM 合并心衰^[72] (II b, C); ② 不明原因的室壁增厚, 无创检查及心肌组织以外的其它组织活检仍不能除外代谢性或系统性疾病心肌受累, 如转甲状腺素蛋白和轻链型淀粉样变性、庞贝病、法布雷病^[2, 73] (II b, C)。禁忌证: ① 出血性疾病、严重血小板减少症及正在接受抗凝治疗者; ② 急性心肌梗死、心室内附壁血栓形成者禁忌行该心室活检; ③ 左心室室壁瘤形成者禁忌左心室活检; ④ 近期有急性感染者; ⑤ 不能很好配合的患者。

(2) HCM 的病理特征: HCM 以左心室和 (或) 右心室壁肥厚、尤其是室间隔的非对称性肥厚为特征。左心室腔常减小, 室间隔基底部的肥厚可导致左心室流出道梗阻, 也可见左心室中段肥厚和心尖肥厚。可合并二尖瓣器异常, 例如乳头肌直接插入前瓣瓣叶、乳头肌融入心壁、副乳头肌等。镜下可见心肌细胞肥大、排列紊乱伴间质纤维化, 心壁内小动脉常见结构不良改变和狭窄。其中排列紊乱是 HCM 的重要组织学特征, 但是单独出现不能作为诊断或排除 HCM 的依据, 因为其分布的不均一性和正常心脏局部或部分继发左心室壁肥厚病例也可见到排列紊乱。间质纤维化的程度可随病程演变而明显增加, 呈现围细胞的、小片状的或广泛的纤维化等多种形态, 室间隔受累常重于左心室游离壁。部分病例的替代性纤维化或纤维瘢痕较显著, 可掩盖心肌细胞排列紊乱, 干扰心肌活检病理诊断^[74]。

(3) 与 HCM 具有鉴别诊断意义的其他疾病心肌受累的病理特征: 心脏淀粉样变常在心肌间质、心肌细胞周围和血管壁沉积, 刚果红染色阳性, 偏振光显微镜检查可见特征性的“双折光”。心肌活检是淀粉样变的确证手段和分型的基础 (免疫组织化学染色, 显微切割与质谱分析)。法布雷病心肌组织学可见显著的空泡变性, 电镜检查可见大量电子致密的同心性层状小体即髓鞘样小体。庞贝病心肌

可出现不同程度的空泡变性, 过碘酸雪夫染色阳性, 电镜下可见大量膜包绕的糖原小体。Danon 病心肌细胞内可见嗜碱性颗粒, 可以被非特异性酯酶和乙酰胆碱酯酶染色, 过碘酸雪夫染色阳性, 电镜检查可见自噬体堆积, 2 型溶酶体相关膜蛋白免疫组织化学染色可完全缺失。线粒体疾病可有酶组织化学改变, 电镜下可见线粒体增生和巨大线粒体或线粒体包涵体^[75-76]。

4.3 基因诊断

4.3.1 概述

基因变异是绝大多数 HCM 患者的根本病因, 约 60% 的 HCM 患者可以找到明确的致病基因变异^[2, 73, 77-78], 因此基因检测对指导 HCM 诊治有重要临床意义。

目前认为 HCM 主要是由罕见变异通过常染色体显性遗传模式导致的疾病, 偶有隐性遗传模式报道。已经报道与 HCM 相关的基因众多 (表 1), 但证据充分的明确致病基因主要为编码肌小节蛋白的基因, 包括 *MYH7*、*MYBPC3*、*TNNT2*、*TNNI3*、*MYL2*、*MYL3*、*TPM1* 和 *ACTC1*, 这些基因的变异可以解释超过 90% 的遗传阳性 HCM, 因此, HCM 也被称为“肌小节疾病”。其中以 *MYH7* 和 *MYBPC3* 基因变异所占比例尤多, 约占所有肌小节变异患者的 80%~90%。除了 *MYBPC3* 基因外, 导致 HCM 的肌小节变异主要以错义突变为主, 而 *MYBPC3* 基因的致病变异超过半数 of 插入 / 缺失或剪接位点变异, 导致蛋白截短表达。也有研究显示除了经典的罕见变异通过单基因遗传模式致病外, 常见变异的复杂遗传模式可能也是 HCM 的患病原因, 尤其是对于上述已知致病基因阴性的患者, 应予以关注^[79-80]。

另外, 部分代谢性疾病或系统性疾病, 包括淀粉样变、糖原贮积病、溶酶体贮积病、线粒体疾病、神经肌肉疾病、血色病、畸形综合征等, 会单独导致或伴有左心室壁肥厚^[1], 也应在 HCM 基因检测时纳入, 有利于鉴别诊断。

HCM 致病基因的外显率 (即致病变异携带者最终发生 HCM 的比率) 为 40%~100%, 发病年龄异质性也较大^[81], 对基因诊断结果解释应谨慎。应在系统收集分析 HCM 患者家系 (绘制包含三代亲属的家系图) 基因型和临床表型信息后, 进行规范的遗传咨询^[2]。HCM 基因诊断流程见图 1。

4.3.2 先证者的遗传咨询

家族中第一个确诊为 HCM 的患者称为“先证者”。无论是否行进一步临床诊疗或基因筛查, 推

荐所有 HCM 患者进行遗传咨询^[2] (I , B)。遗传咨询应由受过遗传专业训练的遗传专业人员或具有遗传知识的心血管医师进行,分别从医学、遗传学、心理学、伦理学、法律等多个角度与患者进行沟通和提供咨询意见,使其充分了解并学会如何应对 HCM 的遗传问题。

通过遗传咨询,也能更好地收集其他家庭成员的相关信息,进而完善家系图谱,并为下一步的病因学检测提供证据和线索。

4.3.3 先证者基因诊断

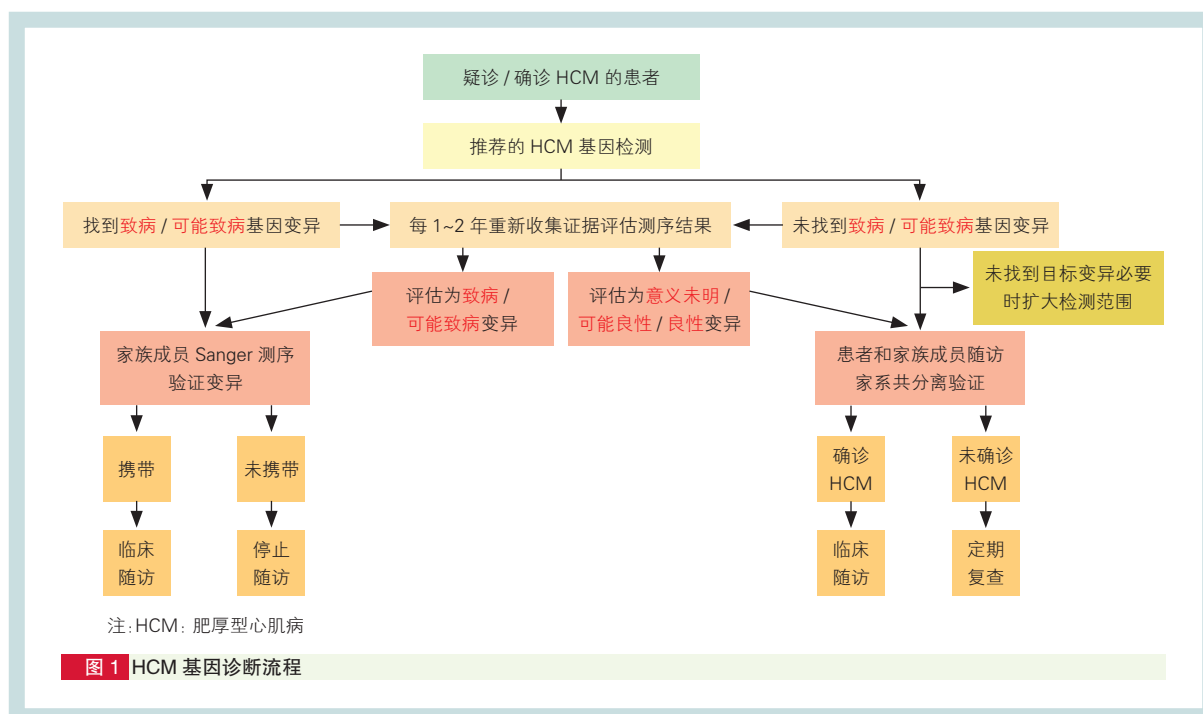
HCM 先证者基因诊断推荐建议

表 1 肥厚型心肌病致病基因

基因	编码蛋白	检出频率(%)	遗传模式
MYBPC3	心脏型肌球蛋白结合蛋白 C	15 ~ 30	AD
MYH7	β-肌球蛋白重链	15 ~ 30	AD
TNNI3	心心肌钙蛋白 I3	1 ~ 5	AD
TNNT2	心心肌钙蛋白 T2	1 ~ 5	AD
MYL2	肌球蛋白轻链 2	<1	AD
MYL3	肌球蛋白轻链 3	<1	AD
TPM1	原肌球蛋白 1	<1	AD
ACTC1	α 肌动蛋白 1	<1	AD
ACTN2	辅肌动蛋白 α2	<1	AD
ALPK3	α 激酶 3	<1	AR, AD
CACNA1C	钙电压门控通道 α 亚基 1C	<1	AD
CAV3	小窝蛋白 3	<1	AD
CSRP3	半胱氨酸和甘氨酸富集蛋白 3	<1	AD
DES	结蛋白	<1	AD
FLNC	细丝蛋白 C	<1	AD
JPH2	亲联蛋白 2	<1	AD
LDB3	LIM 结合域 3	<1	AD
PLN	受磷蛋白	<1	AD
TNNC1	肌钙蛋白 C1	<1	AD
TTN	肌连蛋白	<1	AD

注:AD:常染色体显性遗传;AR:常染色体隐性遗传

推荐意见	推荐类别	证据水平
推荐所有临床疑诊或确诊 HCM 的患者进行基因筛查 ^[2, 73]	I	B
基因检测需要在有检测资质的实验室或机构,由具有资质的专业人员进行 ^[2, 73]	I	B
推荐使用全外显子组或定制的多基因深度靶向测序(应含表 1 基因及拟鉴别疾病的致病基因)进行基因筛查 ^[2, 82-86]	I	C
应对筛出的候选致病基因变异位点进行 Sanger 法一代测序验证,以排除假阳性 ^[87]	I	B
合并特殊并发症(如心律失常)的患者,还应考虑检测可能独立于 HCM 而单独导致这些并发症的遗传学病因(如心脏离子通道病) ^[88]	I	C
不建议将肌小节相关基因筛查阴性结果作为排除 HCM 的依据 ^[2]	III	B
对诊断明确的已故 HCM 患者的组织或 DNA 样本进行致病基因检测,对其家属的患病风险评估具有重要价值 ^[2]	I	C
建议依据美国医学遗传学和基因组学学院(American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG)指南对检测结果的分级标准进行致病性评估 ^[89]	I	B
对于初步评估为“临床意义未明”的基因变异,可进一步结合家系信息和功能学研究结果进行分级 ^[2]	I	B
每 1~2 年应收集新的证据,对先证者的基因变异致病性进行重新分析,尤其是“临床意义未明”的变异 ^[2]	I	B
对携带 ≥ 2 个肌小节致病基因变异的患者,应密切随访,重点评估 SCD 风险 ^[90]	II a	B



4.3.4 先证者亲属的基因筛查

应确定 HCM 患者直系亲属(至少三代)是否临床受累或者遗传受累。应全面收集直系亲属的临床病历资料,重点关注有猝死、心律失常、“先天性”心脏病的亲属,即使未见明显心肌肥厚。与先证者充分沟通 HCM 的详细病情、遗传风险、对生活与工作的影响、对后代的影响等有助于先证者与亲属沟通。

对于检测到明确致病基因变异的家族,如果先证者筛查出明确的致病变异,其直系亲属无论是否具有临床表现,均推荐 Sanger 法一代测序,验证此致病变异^[2, 73](I, C)。未携带致病变异的亲属一般无需临床随访;携带致病变异而临床尚未有表现的家系成员,则需仔细地进行临床评估(包括超声心动图、心电图、肌钙蛋白、NT-proBNP 等),并长期随访。约 7% 的患者存在复合或多基因变异,临床表型比较重。如相关亲属的 HCM 临床表现与先证者有明显差异,则建议行多基因深度靶向测序^[90-91](I, C)。

对未检测到明确致病基因变异的家族,如果先证者检测结果为阴性,或检测到 ACMG 分级临床意义未明的变异,其一级亲属应行详细的临床检查(包括超声心动图、心电图、肌钙蛋白、NT-proBNP 等)。由于存在外显延迟,亲属需定期临床复查^[2](I, C)。对于轻度心肌肥厚达不到诊断标准的年轻亲属,可以每隔 6~12 个月进行 1 次临床检查(II a, C),如数次检查病情无进展,可延长复查时间。亲属主诉有相关症状时应重新进行临床评估^[2]。

4.4 鉴别诊断

临床上引起心肌肥厚的原因多样,对于出现心肌肥厚的代谢性或者系统性疾病的患者,在治疗上与 HCM 存在本质区别。因此,需予以系统的鉴别诊断,优化患者的管理(I, C)。

4.4.1 高血压

高血压导致的心肌肥厚,患者多有长期的高血压病史,心肌肥厚通常呈对称性,超声显示肥厚心肌为均匀的低回声,一般室壁厚度 ≤ 15 mm,室间隔与左心室游离壁的厚度比多小于 1.3。经严格血压控制 6~12 个月后,左心室壁肥厚程度一般可减轻或者消退^[92]。临床上高血压及 HCM 两种情况重叠的患者并不少见,对于诊断不明确及治疗效果不佳的患者筛查 HCM 致病基因有助于鉴别诊断。

4.4.2 主动脉瓣狭窄和先天性主动脉瓣下隔膜

主动脉瓣狭窄中 20%~30% 合并不对称性心

肌肥厚,心肌肥厚的程度通常相对较轻(室壁厚度 ≤ 15 mm),主动脉瓣狭窄程度常为中度以上,而 HCM 患者一般无明显的主动脉瓣病变。超声心动图可明确病变。先天性主动脉瓣下隔膜也常合并心肌肥厚,但心肌肥厚主要表现为对称性,超声心动图和 CMR 检查见瓣下隔膜可确诊。

4.4.3 冠心病

HCM 患者出现不典型心绞痛和心电图 ST-T 改变、病理性 Q 波及广泛对称的倒置 T 波,在缺乏其他相关检查结果的情况下易误诊为冠心病,二者需进行鉴别诊断。冠心病患者年龄多在 40 岁以上,有高血压、高脂血症等相关危险因素,可并发左心室壁或室间隔肥厚和左心室舒张功能受损。但冠心病患者 R 波电压一般不高,超声心动图通常不出现明显的非对称性左心室壁肥厚、左心室流出道梗阻或 SAM 征。冠状动脉造影及 HCM 基因检测可协助诊断。

4.4.4 强化运动

运动可诱发生理性心肌肥厚,心电图上可有高电压、早期复极、非特异性 ST-T 改变等,但一般无 HCM 家族史、心肺运动功能较好,超声心动图可显示左心室壁轻度均匀增厚(非对称性心肌肥厚或者心尖肥厚罕见),可合并左心室腔内径增大,但通常不合并左心房增大和严重的左心室舒张功能异常,CMR 显示无明显心肌纤维化,终止体能训练可使肥厚程度减轻^[93]。

4.4.5 内分泌异常

肢端肥大症时由于生长激素和胰岛素样生长因子-1 分泌过多,会刺激肌小节蛋白合成从而导致心肌肥厚,通常为左心室壁均匀肥厚伴有心腔扩张,且较早出现严重的收缩功能障碍,检测生长激素及生长因子水平可以鉴别^[94]。过度分泌肾上腺髓质激素的疾病(如嗜铬细胞瘤),由于激素对心肌细胞的刺激及继发血压升高,也常导致均匀性心肌肥厚伴心腔扩大和室壁运动异常(弥漫或者心尖部的显著运动减低),部分患者心血管表现可在原发病治疗后得到显著改善^[95]。糖尿病导致的心肌病是糖尿病患者的一种特殊心脏表现,早期可表现为左心室壁肥厚和舒张功能障碍,并可发展为收缩功能降低和心衰^[96]。有文献报道 1 型糖尿病母亲分娩的婴儿中有 50%、2 型糖尿病中有 25% 出现左心室壁肥厚,这些婴儿在脱离患糖尿病的母体后左心室壁肥厚可以消退^[97]。在部分甲状腺功能减退相关的心肌病患者中,可表现有室间隔的不对称性肥厚,并可在早期规范的甲状腺激素替代治疗后恢复^[98]。

4.4.6 药物因素

长期使用一些药物,包括羟氯喹、他克莫司和促蛋白合成类固醇等,可以导致左心室壁肥厚,但室壁厚度很少会超过 15 mm,大部分患者左心室壁肥厚可在停药后逆转^[99-100]。羟氯喹是一种抗风湿药物,可能通过抑制溶酶体水解酶而导致心肌病变,主要表现为左心室扩大、室壁肥厚伴收缩功能减退^[101]。他克莫司是一种抗移植排斥的免疫抑制药物,文献报道儿童移植患者应用过程中可引发左心室壁肥厚甚至流出道梗阻,停用该药后左心室壁肥厚可以逆转^[99-100]。相关发病机制已被归因于细胞内钙处理的改变,部分是通过持续激活钙敏感信号转导途径,逐渐导致心肌肥大和心肌病表型。促蛋白合成类固醇是人工合成的类似雄性激素的药物,它能促进肌肉增长,增强体力,常为一些运动员所服用,使用期间左心室壁轻度增厚,停止服用后室壁厚度恢复正常^[100]。此外,抗癌治疗(如蒽环类药物、抗微管类药物、免疫检查点抑制剂、放疗等)可以通过多种机制诱发不同程度的心肌肥厚,可能与药物/射线直接的毒性、代谢重塑/失调以及对心血管和免疫稳态的干扰有关,在有相关治疗的患者中应注意鉴别^[102]。

4.4.7 淀粉样变

淀粉样变是由遗传、变性和感染等因素引起蛋白前体形成不可溶性淀粉样纤维并沉积于器官或组织细胞外,导致其结构和功能障碍的一组疾病,其中心脏是淀粉样变累及的器官,表现为心肌肥厚和舒张功能受损。蛋白前体有不同来源,与分型和预后密切相关^[103]。

累及心脏的淀粉样变最常见的有三种类型:(1)因异常浆细胞分泌的单克隆免疫球蛋白轻链沉积引起的轻链型淀粉样变心肌病;(2)基因变异导致肝细胞分泌的参与转运甲状腺素和维生素 A 的转甲状腺素蛋白异常,引起其发生解离、形成淀粉样纤维并沉积的突变型转甲状腺素蛋白淀粉样变心肌病,为常染色体显性遗传;(3)在无基因突变的情况下转甲状腺素蛋白发生解离沉积,导致野生型转甲状腺素蛋白淀粉样变心肌病,多见于 70 岁以上男性^[104]。

与 HCM 不同,淀粉样变导致的左心室壁肥厚通常为对称性,大多数不伴有左心室流出道梗阻,心电图表现为低电压或者正常电压。除心室外,房间隔和瓣膜也可以由于淀粉样物质沉积发生增厚。CMR 成像显示 LGE 多发生在心内膜下,可以延展至附近心肌,而 HCM 时 LGE 则多见于明显增

厚的室壁处的中层^[105]。⁹⁹Tc^m 标记的磷酸盐衍生物对于诊断转甲状腺素蛋白淀粉样变心肌病有较好的特异度和灵敏度^[106]。另外淀粉样变常有心脏外表现,如周围神经病变、腹泻或者假性肠梗阻、尿蛋白或肾功能不全、玻璃体混浊和双侧腕管综合征等。组织病理能够发现组织间质内无细胞结构的均匀物质沉积。刚果红染色后在偏振光显微镜下观察呈特征性苹果绿色双折光表现。基因检测有助于突变型转甲状腺素蛋白淀粉样变的诊断^[106]。

老年人新发的左心室壁肥厚、特别是合并有心电图低电压表现、房室阻滞、主动脉瓣中重度狭窄和心脏外器官受累等情况时,有 11%~16% 是由转甲状腺素蛋白淀粉样变所致^[106]。

4.4.8 法布雷病

法布雷病是一种 X 连锁遗传的溶酶体贮积病,编码 α -半乳糖苷酶 A 的 *GLA* 基因变异引起该酶活性降低或缺失,以致其降解底物——神经鞘脂类化合物及衍生物在心脏等全身多个器官组织细胞中贮积,引起相应多脏器病变,如外周神经疼痛、少汗、皮肤血管角化瘤、蛋白尿、肾功能不全、眼部及心脏病变等。经典型多于儿童期发病,迟发型多为成年后发病,往往男性(半合子)临床表现及分型重于女性(杂合子)。35 岁以上表现为 HCM 的患者中 0.5%~1.0% 为该病。心脏受累多表现为向心性心肌肥厚,由于神经鞘脂类物质主要沉积在内膜下而肌层受累较轻,超声心动图可见内膜和外膜回声强而中间肌层回声弱的“双边”表现^[107]。心电图常表现为传导系统受累,短 PR 间期不伴预激综合征,QRS 时限延长,右束支阻滞,此外 aVL 导联 R 波电压 ≥ 1.1 mV 及下壁导联 ST 段压低对该病诊断有提示作用^[108]。CMR 成像初始 T1 值较 HCM 有显著降低, T2 值增高, LGE 通常出现在左心室下侧壁基底部分,在心内膜内中分布,心内膜和心外膜下常不受累^[109]。心肌活检可见心肌细胞肥大,胞浆内空泡变,过碘酸雪夫染色阳性,电镜下胞浆内可见典型的嗜银性“髓样小体”。需结合 α -半乳糖苷酶 A 活性、底物及衍生物水平等多项指标检测以及基因检测而明确诊断。

4.4.9 糖原贮积病

糖原贮积病是一组因基因变异导致一种或多种参与糖原合成/降解的酶活性降低或缺乏的遗传病,其特征是组织中糖原沉积或糖原结构异常。该病的鉴别要点主要是多系统受累的临床表现,严重的左心室壁肥厚,早期进展为扩张相,常伴心室预激和

传导异常等心电图表现, 心肌活检可见心肌畸形肥大排列, 多有心脏增大、猝死家族史。

(1) Danon 病: 系编码 2 型溶酶体相关膜蛋白的基因变异导致的 X 连锁显性遗传病。临床主要表现为骨骼肌病、智力发育迟缓和心肌病变。心肌肥厚的患者中 0.7%~2.7% 经基因检测诊断为该病^[110]。男性较女性发病年龄更早, 症状更重。心脏受累在男性主要表现为严重的左心室对称性肥厚, 而女性多为非对称性肥厚, 室壁厚度常达 30 mm 以上。心电图左心室高电压明显, 80% 以上患者合并预激综合征^[111]。CMR 成像 LGE 分布广泛、形式多样, 但以不累及室间隔中段为特征性表现^[112]。心肌或骨骼肌活检可见特征性自噬空泡改变, 血清肌酸激酶明显升高提示该病, 基因检测有助于诊断。

(2) 单磷酸腺苷激活蛋白激酶 $\gamma 2$ 亚基编码基因变异心脏综合征: 系由该基因变异导致的常染色体显性遗传病。临床主要表现为左心室壁肥厚、预激综合征和逐渐进展的传导系统疾病。大部分患者无心脏外表现, 少数可有骨骼肌异常。心肌肥厚患者中经基因检测约 0.5% 诊断为该病^[113]。心脏受累早期可呈局限于左心室侧壁、后壁中部的非对称性肥厚, 进展期以室间隔为著, 通常不伴左心室流出道梗阻和 SAM 征; 利用超声心动图斑点追踪技术(又称靶心图或牛眼图)可见“条带样”特异性改变^[114]。基因检测有助于明确诊断。

4.4.10 线粒体疾病

线粒体疾病是因线粒体 DNA 或细胞核 DNA 缺陷, 引起细胞氧化磷酸化功能失调, 导致多系统病变的一种遗传疾病。患者可在任何年龄起病, 以对能量代谢需求较高的眼、脑、骨骼肌和心脏受累最为常见。心脏病变见于 40% 的患者, 其中心肌肥厚最常见^[115]。早期多表现为左心室壁肥厚, 之后逐渐出现心脏扩大、LVEF 降低、传导阻滞或心室预激。除心脏受累外, 患者通常伴有其他系统受累, 包括神经肌肉病变、内分泌、消化系统或肾脏等。实验室检查血乳酸、丙酮酸最小运动量试验阳性; 肌肉及心肌活检是指导诊断的有利证据, 心肌活检电镜示细胞内大量巨大的异常线粒体聚集, 线粒体嵴增多且排列紊乱, 细胞色素氧化酶/琥珀酸脱氢酶免疫组化双重染色可见由于部分肌纤维细胞色素氧化酶缺陷所导致的“马赛克”样变化; 基因检测发现核 DNA 或线粒体 DNA 变异等有助于诊断^[116]。

4.4.11 Friedreich 共济失调

Friedreich 共济失调是一种由 *FXN* 基因第一内

含子(GAA)_n 发生异常扩增、基因缺失或点突变所致常染色体隐性遗传病^[117]。患者多在青春期前后起病, 临床主要表现为进行性步态和肢体共济失调、构音障碍、腱反射消失、病理征阳性和骨骼异常。34%~77% 的患者伴有心肌肥厚。主要为左心室向心性肥厚, 心电图显示有 T 波倒置、电轴左偏和复极异常。疾病晚期可出现左心室增大和收缩功能减低, 心衰和心律失常是死亡的主要原因^[118]。基因检测有助于诊断。

4.4.12 血色病

血色病是一类由过多铁质沉积在组织器官而引起不同程度的基质细胞破坏、纤维组织增生及功能障碍的疾病^[119]。原发性血色病主要由 *HFE*、*HFE2*、*HAMP*、*TFR2*、*SCL40A1* 等基因变异导致先天性铁代谢障碍; 而继发性则多见于大量输血、长期口服铁剂、慢性酒癖并摄入含铁饮食所致。患者常有铁沉积的系统性损害, 如全身皮肤色素沉着、糖尿病及肝硬化等表现。患者早期即可出现左心室壁增厚和心脏舒张功能异常, 心电图可有肢体导联低电压, 各种心律失常(房性及室上性心律失常多见, 房室阻滞和室性快速型心律失常较少见)^[120], 晚期常进展至左心室扩张和收缩功能改变^[121]。转铁蛋白饱和度(>60%)、肝脏和心脏影像学提示铁负荷过度, 肝穿刺/心肌活检和基因检测有助于明确诊断。

4.4.13 畸形综合征

畸形综合征主要是指丝裂原活化蛋白激酶途径基因变异引起的遗传性疾病, 每 1 000 到 2 500 名儿童中就有 1 人受到影响。丝裂原活化蛋白激酶信号通路有 15 个以上的基因编码, 对细胞周期至关重要, 在增殖、分化、生长和代谢中具有调节作用, 会导致一系列疾病包括 Noonan 综合征、豹斑综合征、Costello 综合征、心面皮肤综合征^[122]。这些畸形综合征可合并心肌肥厚表现, 需要与 HCM 进行鉴别, 鉴别要点在于是否合并心脏外畸形和异常, 基因检测发现丝裂原活化蛋白激酶信号通路相关的基因变异有助于诊断。

4.5 诊断流程

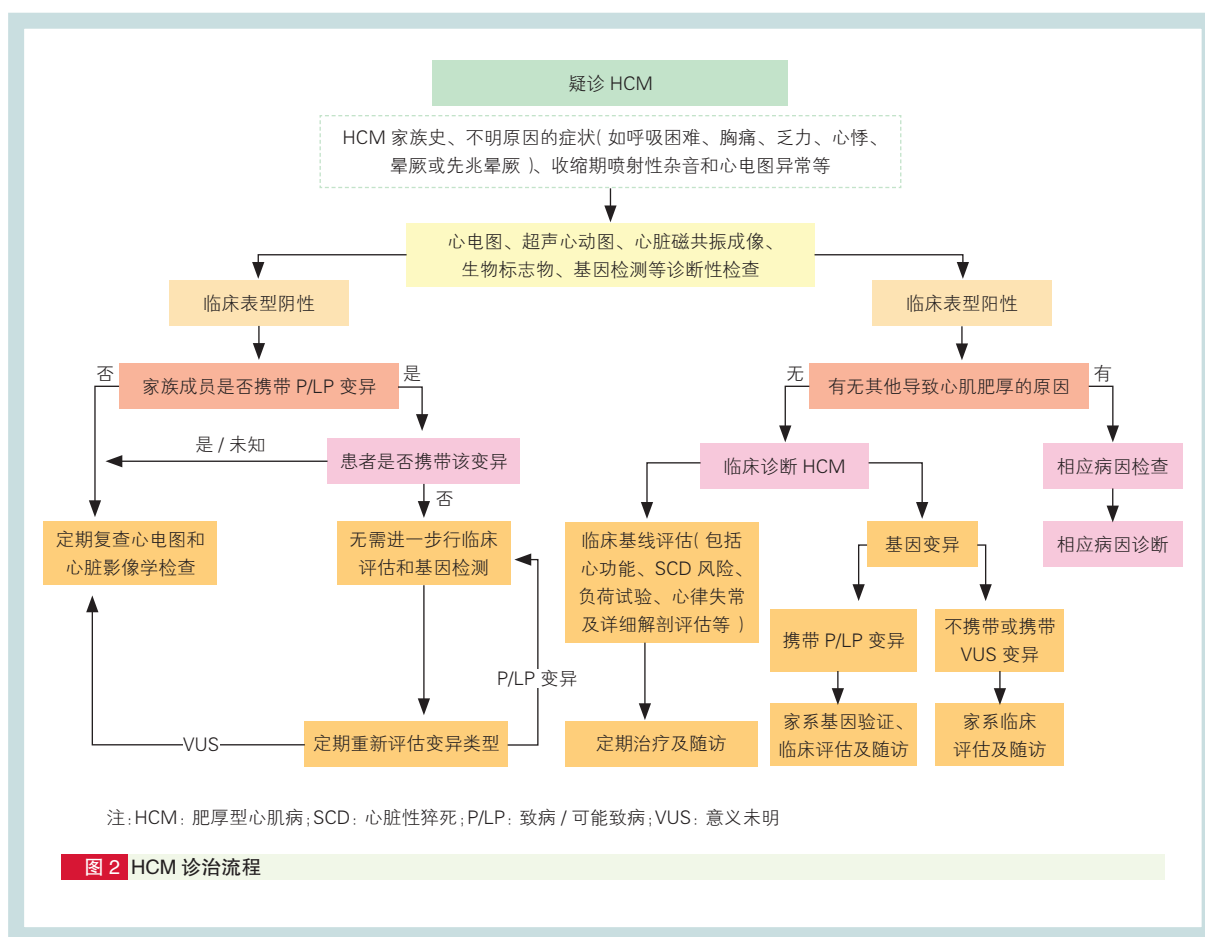
临床诊断 HCM 应基于以下因素: HCM 家族史、不明原因的症状(如呼吸困难、胸痛、乏力、心悸、晕厥或先兆晕厥)、收缩期喷射性杂音和心电图异常, 有上述一个或多个临床发现时, 应进一步行超声心动图和(或)CMR 检查等以确定诊断, 需排除其他明确的心原性、系统性或代谢性疾病导致的心

肌肥厚^[1]。诊断流程如图 2。

成人 HCM 的临床诊断标准为二维超声心动图或 CMR 测量的左心室舒张末任意节段室壁厚度 ≥ 15 mm, 且无其他已知的可引起心肌肥厚的病因。当患者室壁厚度为 13~14 mm, 同时伴有 HCM 家族史或有基因检测阳性结果时, 也可诊断 HCM^[2]。左心室壁的任一节段都可能出现心肌肥厚, 以前间隔

基底段和前壁游离壁最易受累, 部分人群肥厚部位非常局限, 仅累及左心室 1~2 个节段, 也有患者出现右心室壁肥厚^[56]。

尽管单独依靠症状或者体征无法确诊 HCM, 查体仍是临床医师疑诊此类疾病的最初检查手段^[73]。应对所有疑诊 HCM 患者进行系统的问诊、查体并对其进行 3 代以内家族史进行详细询问(I, B)。



5 心脏性猝死危险分层与防治

5.1 危险分层方法与防治

SCD 危险分层和预防是 HCM 患者临床管理重要的组成部分。猝死常由于室性心律失常引起, 目前安装 ICD 是公认的预防 HCM 患者 SCD 最有效和可靠的方法。既往明确发生过 SCD 事件, 包括心脏骤停、室颤、持续性室速导致意识丧失或血流动力学紊乱的 HCM 患者推荐植入 ICD 进行 SCD 二级预防。而对于 HCM 患者 SCD 一级预防, 国内外尚未形成普遍共识。目前国际上存在多种 HCM 患者 SCD 危险分层方法, 2014 年欧洲心脏病学会 (European Society of Cardiology, ESC) HCM 诊断和

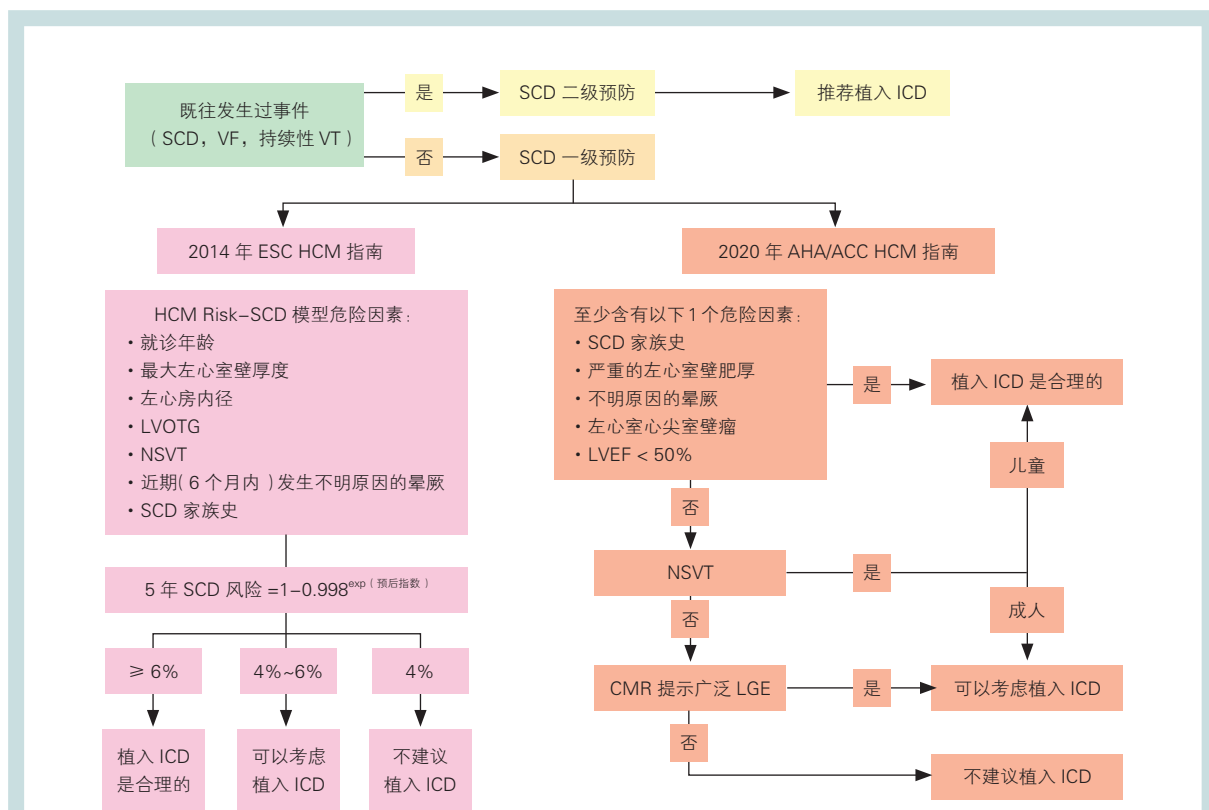
治疗指南推荐使用肥厚型心肌病心脏性猝死风险预测 (HCM Risk-SCD) 这一数学模型, 个体化评估成人 HCM 患者 5 年 SCD 风险, 并据此指导 ICD 安装 (图 3)。2022 年 ESC 室性心律失常和 SCD 的管理指南仍然肯定了模型的预测意义^[123]。该模型包括 7 个因素: 就诊年龄、最大左心室壁厚度、左心房内径、LVOTG、非持续性室速 (non-sustained ventricular tachycardia, NSVT)、近期 (6 个月内) 发生不明原因的晕厥、SCD 家族史, 可以使用网络计算器计算相应评分 (<https://doc2do.com/hcm/webHCM.html>)。该模型的计算方法不适用于职业运动员、有代谢性或者系统性疾病导致心肌肥厚的患者、行心

肌切除术或者室间隔心肌消融术后的患者^[123]。

2020 年美国心脏协会 (American Heart Association, AHA) / 美国心脏病学会 (American College of Cardiology, ACC) HCM 指南推荐根据患者有无下列危险因素评估 SCD 风险, 并决定是否安装 ICD (图 3): (1) SCD 家族史; (2) 严重的左心室壁肥厚 (≥ 30 mm); (3) 不明原因的晕厥; (4) 左心室心尖室壁瘤; (5) LVEF $< 50\%$; (6) NSVT; (7) CMR 提示广泛 LGE。

国内不同队列研究验证了上述模型的预测能力, 研究结果显示在中国 HCM 人群中, AHA/ACC 的 SCD 危险分层方法优于 ESC 的 HCM-Risk SCD 模型^[124-125]。

目前国际上针对儿童 HCM 患者的 SCD 预测模型有 2 个: 欧洲学者提出的 HCM Risk-Kids 模型个体化评估儿童 (1~16 岁) HCM 患者 5 年 SCD 风险^[126]。该模型包括 5 个因素: 不明原因的晕厥、NSVT、左心房内径 Z 值、最大左心室壁厚度 Z 值、LVOTG, 可以使用网络计算器计算相应评分 (<https://hcmriskkids.org>)。美国学者提出了 PRIMACY 预测模型预测儿童 (< 18 岁) SCD 风险^[127], 纳入的变量包括诊断年龄、室间隔厚度 Z 值、左心室后壁厚度 Z 值、左心房内径 Z 值、LVOTG、NSVT 和不明原因的晕厥。目前这两个预测模型在中国儿童 HCM 患者中的应用价值尚待进一步研究验证。



注: SCD: 心脏性猝死; VF: 心室颤动; VT: 室性心动过速; ICD: 埋藏式心脏复律除颤器; ESC: 欧洲心脏病学会; HCM: 肥厚型心肌病; HCM Risk-SCD: 肥厚型心肌病心脏性猝死风险预测; LVOTG: 左心室流出道压力阶差; NSVT: 非持续性室性心动过速; AHA: 美国心脏协会; ACC: 美国心脏病学会; LVEF: 左心室射血分数; CMR: 心脏磁共振成像; LGE: 钆对比剂延迟强化。预后指数 = $0.159\ 398\ 58 \times$ 最大左心室壁厚度 (mm) - $0.002\ 942\ 71 \times$ 最大左心室壁厚度² (mm²) + $0.025\ 908\ 2 \times$ 最大左心房内径 (mm) + $0.004\ 461\ 31 \times$ LVOTG (mmHg) + $0.458\ 308\ 2 \times$ SCD 家族史 + $0.826\ 391\ 95 \times$ NSVT + $0.716\ 503\ 61 \times$ 不明原因的晕厥 - $0.017\ 999\ 34 \times$ 年龄 (岁); NSVT: 是重要的危险因素, 超过 24 ~ 48 小时心电监测中发作频繁 (≥ 3 次), 持续时间长 (≥ 10 跳), 频率快 (≥ 200 次/min) 的 NSVT 有意义, 特别是对于年轻患者 (< 30 岁), 运动试验很少能记录到 NSVT, 如果记录到则对猝死的预测价值更大; 不明原因的晕厥: ≥ 1 次不明原因的一过性意识丧失, 通过病史判断不符合神经源性或者左心室流出道梗阻相关, 尤其是发生在 6 个月内, 超过 5 年者则无明显关联; SCD 家族史: 家族一级亲属或者近亲中有 50 岁以前猝死病史, 猝死原因确切或者怀疑是 HCM, 近亲指二级亲属、三级亲属如果发生多例猝死事件也应该考虑与之相关; 严重的左心室壁肥厚: 超声心动图或者 CMR 提示最大左心室壁厚度在任何节段 ≥ 30 mm, 考虑临床医师对不同患者判断的差异性, 界限值 ≥ 28 mm 也是合理的; 左心室心尖室壁瘤: 大多位于左心室远端独立的薄壁节段, 伴有运动障碍或者无运动, 无论大小; 广泛 LGE: LGE 定量 \geq 左心室质量的 15% 或目测 LGE 分布广泛

图 3 国际上不同的 HCM 危险分层模型

5.2 风险评估指标

HCM 患者应该在最初诊断以及每 1~2 年进行系统的、全面的非侵入性的 SCD 风险评估^[128](I, B), 内容包括: (1) 心脏骤停或者持续性室性心律失常的个人史; (2) 怀疑心律失常晕厥史; (3) HCM 相关猝死、心脏骤停、持续性室性心律失常的家族史; (4) 超声心动图评估最大左心室壁厚度、LVEF、左心房内径、左心室心尖室壁瘤等; (5) 动态心电图监测发现的 NSVT。经过临床评估后, 未定义为高风险患者或者不确定是否安装 ICD 的 HCM 患者, 可以通过 CMR 来评估患者最大左心室壁厚度、LVEF、左心室心尖室壁瘤和 LGE 心肌纤维化范围^[129](I, B)。ICD 治疗建议参见室性心律失常部分。

除上述需评估的指标之外, 目前也有一些研究指出存在其他危险因素, 包括: (1) 运动血压反应异常: 指从静息到最大运动量血压升高 ≤ 20 mmHg 或从最大运动量到静息血压降低 ≤ 20 mmHg, 约 20% HCM 患者有运动低血压反应, 且 40 岁以下患者 SCD 的危险增加^[130]。(2) 发病年龄轻: 发病年龄越小 SCD 危险越大, 尤其是合并 NSVT、不明原因的晕厥或严重左心室壁肥厚的患者^[128]。(3) 左心室流出道严重梗阻: 有研究报道 LVOTG ≥ 30 mmHg 是 SCD 的独立危险因素^[131], 但尚未达成共识。(4) 同时携带多个基因变异: 若同一个患者携带 ≥ 2 个致病基因变异, 无论变异来自同一基因还是不同基因, 均可能导致更为严重的临床表型, SCD 风险增加^[90-91]。(5) 其他: 研究发现心肺运动试验中 LVEF 下降、心率反应异常、峰值摄氧量下降的患者预后更差^[132]; 心电图碎裂 QRS 波^[133]、血浆内皮素水平升高^[134]、尿酸水平升高^[135]、高敏 C 反应蛋白升高^[136]、女性^[137]等指标与患者不良事件有关, 但与 SCD 的关系有待进一步明确。

6 治疗

HCM 治疗的总体原则是减轻症状, 改善心功能, 延缓疾病进展。由于 HCM 发病机制主要是肌小节蛋白编码基因变异, 因此常规药物很难从根本上解决心肌肥厚所导致的一系列临床症候群。对非梗阻性 HCM 患者的治疗主要集中于控制心肌肥厚进展、降低左心室充盈压力、减轻临床症状, 及治疗管理心律失常、心衰等合并症; 对于梗阻性 HCM 患者, 可以通过药物、介入治疗、外科手术等来改善症状, 降低风险。

6.1 非梗阻性 HCM 治疗

无症状的非梗阻性 HCM 患者, 大多数是查体

或无意中被发现。如仅表现为局部心肌肥厚, 没有明显血流动力学改变, 要启动临床观察和随访(II a, C), 同时进行不良预后(如猝死)危险分层、合并症评估, 如无禁忌, 可适当选用药物治疗(如 β 受体阻滞剂等)。

与无症状的 HCM 患者相比, 出现症状的 HCM 患者结局更差^[138]。非梗阻性 HCM 患者常见症状如呼吸困难和胸痛等, 可能与心肌舒张功能障碍、肥厚的心肌需氧-供氧失衡、冠状动脉微血管受压或与其他合并症因素有关, 如合并典型心绞痛症状或伴有冠心病多重危险因素的患者, 应排除冠心病^[68](I, C)。合并心衰、心律失常等的非梗阻性 HCM 患者的治疗方案与无 HCM 的心衰患者相似, 应根据 LVEF 进行分层, 在健康生活方式的基础上, 考虑合并疾病, 进行个体化治疗(具体参阅心衰和心律失常治疗部分)(II a, C)。合并房颤的非梗阻性 HCM 患者脑卒中风险增加, 建议给予口服抗凝药物治疗, 无需 CHA₂DS₂-VASc 评分, 启动抗凝治疗前建议进行出血评分^[139](I, B)。由于 HCM 患者对快速室率的耐受性较差, 维持窦性心律和控制心率是治疗的关键^[21](I, B)。

6.2 梗阻性 HCM 治疗

与非梗阻性 HCM 患者相比, 左心室流出道梗阻的患者生存率较低, 缓解梗阻可能有助于降低死亡风险^[3]。

6.2.1 药物治疗

6.2.1.1 常规药物治疗

梗阻性 HCM 药物治疗的主要目标是缓解症状。

(1) 梗阻性 HCM 患者, 在无禁忌证情况下, 根据心率、血压情况, 从小剂量开始使用 β 受体阻滞剂, 逐步滴定至最大耐受剂量^[140](I, B)。除非在治疗过程中有明显 β 受体阻滞剂不耐受。

(2) β 受体阻滞剂无效或不耐受的患者, 可选用非二氢吡啶钙拮抗剂(如维拉帕米、地尔硫草)(I, B)。目前尚缺乏 β 受体阻滞剂与非二氢吡啶钙拮抗剂联合使用治疗 HCM 的证据, 但这种联合可用于 HCM 合并高血压的患者^[2]。

(3) 对于使用 β 受体阻滞剂或非二氢吡啶钙拮抗剂后仍有明显症状的患者, 可联用丙吡胺(I, B)。由于丙吡胺可增强房室结传导, 在房颤发作时有增加室率的可能, 故建议应与 β 受体阻滞剂或非二氢吡啶钙拮抗剂联合使用。

(4) 梗阻性 HCM 患者易因左心室负荷变化发生严重低血压, 如果补液效果不佳, 建议静脉注射苯肾

上腺素或其他无正性肌力活性的血管收缩剂。 β 受体阻滞剂可以延长舒张期充盈、抑制心肌收缩力^[2, 141],必要时可考虑联合使用(I, C)。

(5) 梗阻性 HCM 合并持续性呼吸困难的患者,临床证据显示容量过载或左心室充盈压高时,可考虑使用小剂量口服利尿剂(II b, C),但过量利尿会降低前负荷而加重左心室流出道梗阻^[2]。

(6) 梗阻性 HCM 患者,使用具有血管扩张作用的药物如血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin-converting enzyme inhibitor, ACEI)/血管紧张素 II 受体拮抗剂(angiotensin II receptor blocker, ARB)、二氢吡啶钙拮抗剂等,以及地高辛或大剂量利尿剂可能有害,原因与这些药物加重流出道梗阻有关^[2](III, C)。

(7) 严重梗阻性 HCM 患者,静息时 LVOTG >100 mmHg,出现静息状态严重的呼吸困难、低血压时,维拉帕米可能有害(III, C)。这类药物具有的血管扩张作用,使用后会加重低血压及 LVOTG,增加风险^[73]。

(8) 左心室中部梗阻的 HCM 患者药物治疗可以参考左心室流出道梗阻治疗建议,使用剂量宜个体化^[142](II a, C)。

6.2.1.2 靶向药物治疗

2016 年 Science 杂志发表了小分子化合物 MYK-461 可以作为 HCM 治疗的潜在药物研究,之后这个化合物被命名为 Mavacamten。可以靶向作用于心肌肌球蛋白 ATP 酶,减少肌动蛋白-肌球蛋白横桥的形成,从而减轻心肌的过度收缩,改善舒张功能。多中心临床研究显示 Mavacamten 可降低 LVOTG,改善心功能和症状^[143-144]。因此, FDA 批准该药可用于 NYHA 心功能分级 II ~ III 级且有症状的成人梗阻性 HCM 患者。但因该药目前缺乏中国人的数据,本指南暂未形成具体的推荐类别和证据水平建议。

Aficamten(又称 CK-274)是第二个进入临床试验的小分子肌球蛋白抑制剂,相比 Mavacamten 其半衰期更短,可在 2 周内达到稳定浓度,治疗窗相对更宽, III 期临床试验正在进行中^[145]。

6.2.2 介入治疗

临床上主要包括经皮腔内室间隔心肌消融术(percutaneous transluminal septal myocardial ablation, PTSMA)、经皮心肌内室间隔射频消融术(percutaneous intramyocardial septal radiofrequency ablation, PIMSRA)和经皮心内膜室间隔射频消融术(percutaneous endocardial septal radiofrequency ablation, PESA)。

6.2.2.1 经皮腔内室间隔心肌消融术

PTSMA 是通过导管将无水酒精注入左前降支的一支或多支间隔支中,造成相应肥厚部分的心肌梗死,使室间隔基部变薄,以减轻 LVOTG 和梗阻的方法。PTSMA 对于有适应证的 HCM 患者可有效降低 LVOTG、改善症状,增加活动耐量,长期预后良好,恶性心律失常及猝死发生率无明显增加^[146-147]。

(1) 适应证:同时具备临床适应证至少一项、血流动力学适应证和形态学适应证的患者建议行 PTSMA,并建议在三级医疗中心由经验丰富的团队进行^[146-148](I, C)。①临床适应证:a. 经过规范药物治疗 3 个月静息或轻度活动后仍出现临床症状,或有严重不良反应,基础心率控制在 60 次/min 左右, NYHA 心功能分级 III / IV 级或加拿大心血管病学会(Canadian Cardiovascular Society, CCS)胸痛分级 III 级;b. 尽管症状不严重, NYHA 心功能分级未达到 III / IV 级,但有其他猝死的高危因素,或有运动诱发的晕厥;c. 外科室间隔切除术或植入带模式调节功能的双腔起搏器失败;d. 有增加外科手术危险的合并症的患者。②血流动力学适应证:经胸超声心动图静息状态下 LVOTG \geq 50 mmHg,或激发后 LVOTG \geq 70 mmHg。③形态学适应证:a. 室间隔厚度 \geq 15 mm,梗阻位于室间隔基底段,且合并与 SAM 征有关的左心室流出道及左心室中部压力阶差,排除乳头肌受累和二尖瓣叶过长;b. 冠状动脉造影有合适的间隔支,间隔支解剖形态适合介入操作。心肌声学造影可明确拟消融的间隔支为梗阻心肌供血供,即消融靶血管。

(2) 禁忌证(III, C):①非梗阻性 HCM;②合并必须进行心脏外科手术的疾病,如严重二尖瓣病变、冠状动脉多支病变等;③无或仅有轻微临床症状,无其他高危因素的患者;④不能确定靶间隔支或球囊在间隔支不能固定;⑤室间隔厚度 \geq 30 mm,呈弥漫性增厚;⑥终末期心衰;⑦年龄虽无限制,但原则上对年幼患者禁忌,高龄患者应慎重;⑧已经存在左束支阻滞者。

6.2.2.2 经皮心肌内室间隔射频消融术

PIMSRA 是在超声实时引导下,在心脏非停跳状态下,将射频针经皮肤、肋间、心尖精准穿刺直接送至室间隔心肌肥厚部位,利用射频电极针前端发出的高频交变电流,使肥厚心肌组织局部升温、心肌细胞脱水,造成不可逆凝固性坏死;同时,可使消融心肌内间隔支发生凝固形成反应带,从而阻断肥厚心肌组织血供,最终使室间隔厚度变薄、狭

窄处内径增宽,从而缓解梗阻。中短期随访显示,PIMSRA 可以有效减低室间隔厚度,降低左心室流出道或心腔内压力阶差,改善患者症状,提高患者的生活质量^[149-151]。

(1) 适应证:①经过最大耐受剂量药物治疗后,仍有显著呼吸困难、胸痛或有运动诱发的晕厥等严重临床症状,NYHA 心功能分级Ⅲ/Ⅳ级或 CCS 胸痛分级Ⅲ/Ⅳ级;同时超声心动图检查静息或激发状态下 LVOTG 或左心室腔内压力阶差 ≥ 50 mmHg。②尽管未满足上述条件,但有其他猝死的高危因素或严重症状的患者。

(2) 禁忌证:①无症状非梗阻性 HCM;②严重心衰患者,经强化抗心衰治疗,仍有静息性心衰症状,LVEF $< 35\%$;③近 6 个月发生临床事件:心脏骤停抢救存活或植入 ICD 适当放电、急性心肌梗死、因心衰住院、血栓栓塞等。

(3) 特殊问题处理:合并冠状动脉狭窄需要血运重建治疗的患者,可于术后 6 个月行 PIMSRA 进行室间隔减容术。

PIMSRA 作为一种创新术式,建议在三级医疗中心由经验丰富的多学科团队(心脏超声介入医师、心外科、心内科)实施。其短-中期疗效良好,未明显增加远期心律失常风险^[151-152],但相关经验和长期随访资料较为有限,本指南暂未形成具体的推荐类别和证据水平的建议。

6.2.2.3 经皮心内膜室间隔射频消融术

PESA 是利用心腔内三维超声导管同时将梗阻区和心脏关键传导束直接描绘到电生理三维标测图上,最大限度地避免消融时传导束的损伤。消融导管在梗阻室间隔区释放射频能量,使肥厚梗阻的室间隔短期内水肿,心肌顿抑,疤痕化后萎缩,随后心肌向心性收缩力激动顺序发生改变,这些综合因素使 LVOTG 减低,缓解梗阻^[153]。与外科切除和化学消融不同,PESA 是在不显著减轻肥厚心肌的基础上通过肥厚心肌疤痕化和收缩顺序改变来减低 LVOTG。荟萃分析比较了 PESA 和外科切除术两者之间的疗效,发现在减小室间隔厚度方面,外科切除术明显优于 PESA,而在改善心功能方面,二者类似^[154]。该术式对梗阻性 HCM 伴晕厥者疗效明确^[155]。PESA 的相关经验和长期随访资料较为有限,本指南暂未形成具体的推荐类别和证据水平的建议。

6.2.3 外科手术治疗

6.2.3.1 手术术式

(1) Morrow 手术:经典的室间隔肥厚心肌切除

术。经主动脉切口,在主动脉瓣下 5 mm 作两平行纵切口,第一切口从右冠瓣中点朝向心尖,第二切口从左右冠瓣交界朝向心尖;切除长度约 2~3 cm,切除厚度约为室间隔厚度的 50%^[156]。缺点是左心室中部的室间隔肌肉切除不完全,流出道疏通不充分。

(2) 改良扩大 Morrow 手术:目前广泛采用。切除膜部室间隔以左 3~5 mm 至接近二尖瓣前交界之间的肥厚心肌;切除范围向心尖延伸并超越左心室流出道梗阻最严重的部位后达到二尖瓣乳头肌根部水平,即长度扩大到 5~7 cm。切除还包括左心室外侧壁、后壁连接处的心肌^[157]。

(3) 经二尖瓣口左心室腔中部梗阻疏通术:可通过常规方式、胸腔镜或机器人辅助胸腔镜微创技术实现^[158-160]。对于合并有二尖瓣病变需要进行二尖瓣处理的患者尤其合适,但对不需要进行二尖瓣处理的患者会增加二尖瓣关闭不全的风险。这些新手术方式的有效性和安全性仍有待将来大规模临床验证。

(4) 经心尖心肌切除术:适用于心尖肥厚为主或合并心尖肥厚导致左心室腔缩小和舒张功能不全的患者。在心尖处切开心室,切口一般长 6 cm,选择在左前降支动脉外侧并需避免切口缝合时损伤该动脉,避免损伤乳头肌。沿室间隔切除肥厚的心肌组织,而左心室游离壁的心肌组织基本保留。如遇到特别肥厚的乳头肌且导致左心室腔中部梗阻,也可作适当切除。近年来,对于一些复杂的 HCM 患者,有术者采用经主动脉联合心尖切口切除心肌,可以保证心室腔内任一水平的梗阻都可得到解除^[161]。

(5) 经右心室心肌切除术:对于合并右心室壁肥厚的 HCM 患者,可在右心室圆锥部作 2~3 cm 的切口,分离室间隔前部和右心室前壁的肌梁肉柱,并通过该切口切除室间隔肌肉,切除部位则和引起左心室流出道梗阻的部位相对应,厚度一般不超过室间隔厚度的 1/2^[157]。

6.2.3.2 适应证

室间隔心肌切除术推荐由经验丰富的外科医师实施^[2]。

(1) 对于 NYHA 心功能分级Ⅲ/Ⅳ级,或有严重胸痛,或偶尔出现流出道梗阻导致的其他劳累症状(如晕厥、先兆晕厥)的流出道梗阻患者,尽管采用了合理的、最大耐受剂量的药物治疗,但仍影响到日常活动或生活质量;且静息或运动激发下的 LVOTG ≥ 50 mmHg,与室间隔肥厚和二尖瓣 SAM 征有关;且拟切除的室间隔的厚度足以安全有效地进行手术(I, B)。

(2) 对于 NYHA 心功能分级 II 级的流出道梗阻患者, 当合并以下任一种情况时(II b, B): ①存在由流出道梗阻或因之发生的二尖瓣反流导致的严重进展性肺动脉高压; ②左心房增大并发作过症状性房颤; ③平板运动试验提示流出道梗阻导致的心功能低下。

(3) 对于有症状的流出道梗阻患者, 如同时合并其他相关需要手术干预的心脏疾病时, 如异常的乳头肌、显著的二尖瓣前叶延长、二尖瓣本身病变、多支血管狭窄的冠心病、主动脉瓣狭窄等(I, B)。

(4) 对于静息或运动激发下 LVOTG 30~50 mmHg 时, 药物治疗反应不佳, 症状明显的患者(II b, B)。

(5) 如果患者室间隔肥厚严重(>30 mm), 尽管 LVOTG < 50 mmHg 和症状不明显, 若合并其它需要手术干预的心脏疾病, 建议同时行室间隔肥厚心肌切除术(II b, B)。

6.2.3.3 禁忌证(III, C)

(1) 对于无症状的流出道梗阻 HCM 患者, 如日常活动耐量正常, 不推荐行外科手术治疗。

(2) 如果行室间隔心肌切除可以疏通流出道, 而无二尖瓣器质性病变者, 不推荐二尖瓣换瓣治疗。

(3) 高龄、合并严重并发症, 手术风险被认为不可接受的患者。

6.2.3.4 特殊问题处理

(1) 二尖瓣异常: 梗阻性 HCM 多合并二尖瓣关闭不全, 绝大多数不需要实施二尖瓣手术, 解除梗阻后二尖瓣反流大部分可消除^[162]。对于术前二尖瓣本身有病变的患者, 在行肥厚心肌切除的同时干预二尖瓣及其附属器, 包括成形和换瓣^[163]、腱索切断^[164]等(II a, B)。

(2) 合并冠状动脉病变: 对年龄 ≥ 50 岁、有胸痛症状或年龄 ≥ 40 岁伴有冠心病危险因素的患者常规行冠状动脉造影检查, 若合并严重冠状动脉病变, 建议在行肥厚心肌切除的同时行冠状动脉血运重建治疗(II a, B)。

(3) 心肌桥: HCM 合并心肌桥发生率为 15%~40%^[165], 多见于左前降支, 如果考虑 HCM 患者的胸痛等症状与心肌桥相关, 可在肥厚心肌切除的同时切开肌桥位置冠状动脉表面的心肌或行冠状动脉旁路移植术^[166](II b, B)。

(4) 房颤: 对于合并房颤的患者, 建议在肥厚心肌切除的同时行房颤迷宫手术^[167](II a, B)。

(5) 乳头肌异常: 有些 HCM 患者还需要切除部分粗大的乳头肌, 以解除心室腔中部的梗阻。如

遇到异位乳头肌直接连接二尖瓣瓣体导致流出道梗阻, 则需同期切除; 但如果异位乳头肌连接的是二尖瓣瓣缘, 则该乳头肌需要保留^[156](II b, B)。

6.2.3.5 有效性和安全性

肥厚心肌切除外科手术的安全性已被证实, 有经验的中心手术死亡率小于 1%, 成功率在 90%~95% 以上^[168], 术后远期生存率与年龄匹配的普通人群相近^[169]。如同期行二尖瓣手术, 围术期死亡率约为 3%~4%^[73], 而二尖瓣成形相对瓣膜置换能提高患者生存率^[163]。远期效果良好的决定因素是年龄 < 50 岁、左心房内径 < 46 mm、术前无房颤和男性患者^[170]。

6.2.3.6 手术并发症

(1) 传导阻滞: 术后大约 2% 的患者出现完全性房室阻滞。完全性左束支阻滞发生率 50%~76%, 若术前患者存在完全性右束支阻滞, 外科术后则更易发生完全性房室阻滞, 需要植入永久性起搏器^[171-172]。

(2) 室间隔穿孔(< 1%): 多发生于室间隔厚度 < 18 mm 的患者。术中经食道超声心动图检查发现有室间隔左向右分流, 在除外左心室冠状动脉瘘后, 应及时进行手术修补^[168]。

(3) 主动脉瓣反流(< 1%): 多发生于低龄患者以及主动脉瓣环较小的患者, 因主动脉瓣损伤所致。一旦发生应积极给予干预^[158]。

(4) 残余梗阻(2%): 若术毕经食道超声心动图检查发现 LVOTG > 30 mmHg, 应再次进行手术处理^[169]。

6.2.4 植入双腔起搏器

起搏器的原理是使用短的 AV 间期改变了左心室的激动顺序, 远离肥厚室间隔部位的心肌提前激动和收缩, 而肥厚室间隔的激动和收缩相对滞后, 随之减轻左心室流出道梗阻。对梗阻性 HCM 患者植入起搏器需注意两点: (1) 心室起搏电极必须置于真正的右心室尖部。(2) 房室间期必须短于患者窦性心律的 PR 间期。起搏治疗的疗效与选择合适的房室间期有关。

对于部分静息或激发时 LVOTG ≥ 50 mmHg、窦性心律且药物治疗无效的患者, 若合并介入治疗或外科手术治疗禁忌证, 或术后发生心脏传导阻滞风险较高, 应考虑植入双腔起搏器, 通过房室顺序起搏并优化房室间期, 以降低 LVOTG, 并改善药物疗效^[173](II b, B)。

6.3 合并心衰的治疗

6.3.1 射血分数保留的心衰

HCM 表现为 HFpEF 的患者, 既有心肌被动充

盈障碍也有主动舒张障碍, 因此治疗重点涵盖这两部分内容。

(1) 改善被动充盈障碍: HCM 患者被动充盈障碍的主要发病机制类似于高血压、冠心病等所致舒张功能不全, 目前临床常规药物主要是针对这一机制。① β 受体阻滞剂: 减慢心率, 延长心室舒张期, 降低心肌收缩力, 降低心肌耗氧, 从而改善心室功能。 β 受体阻滞剂是 HCM 改善症状一线治疗药物 (I, B), 可选用美托洛尔、比索洛尔。应从小剂量起始, 逐渐增加至最大耐受剂量 (患者能够耐受情况下静息心率达到 55~60 次/min)。普萘洛尔最早应用于 HCM, 目前仍可应用, 起始 10 mg/次, 3~4 次/d, 逐渐加量, 最大可达每日 200 mg。另外阿替洛尔和索他洛尔也可用于 HCM^[174]。② 非二氢吡啶类钙拮抗剂: 具有负性肌力和负性频率作用, 可以改善心室舒张期充盈和局部心肌血流。对于 β 受体阻滞剂治疗有禁忌或不能耐受的患者, 可以应用维拉帕米 (I, B) (起始 40 mg/次, 3 次/d, 最大剂量每日 480 mg)。对于 β 受体阻滞剂及维拉帕米不能耐受或存在禁忌患者, 可应用地尔硫草 (II a, C) (起始 60 mg/次, 3 次/d, 最大剂量每日 360 mg)。③ 利尿剂: 由于 HCM 患者心肌肥厚导致的左心室舒张末期容积减小, 每搏量减少, 使用利尿剂会改变心室容积导致搏出量的很大变化, 因此使用时应注意避免负荷过度降低而导致的低血压^[175]。对有心脏症状的 HCM 患者, 在心率控制基础上血压能耐受的情况下可使用小剂量利尿剂 (II a, C)。

(2) 改善主动舒张障碍: 主动舒张障碍是 HCM 的主要病理生理改变, 常规药物对此作用有限。心肌肌球蛋白 ATP 酶抑制剂 Mavacamten 的上市为该患者的主动舒张障碍治疗提供了一种选择, 具体内容如前述。

6.3.2 射血分数降低的心衰

HCM 通常被排除在心衰相关的随机对照试验之外, 迄今缺乏充分的证据表明 HCM 患者出现射血分数降低的心衰 (heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF) 与其它病因的 HFrEF 在治疗上存在差异, 因此治疗基本等同^[175-176] (I, C)。

(1) β 受体阻滞剂: 推荐长期应用 β 受体阻滞剂 (美托洛尔、比索洛尔、卡维地洛等), 能改善症状和生活质量, 降低死亡、住院、猝死风险, 除非有禁忌证或不能耐受^[177] (I, A)。

(2) 肾素-血管紧张素系统抑制剂: 无严重流出道梗阻者推荐应用 ACEI^[178] (I, A)、ARB^[179] (I,

A) 或血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂 (angiotensin receptor-neprilysin inhibitor, ARNI) (I, B)^[180] 抑制肾素-血管紧张素系统, 可降低心衰的死亡率。

(3) 醛固酮受体拮抗剂: 推荐在使用 ACEI/ARB/ARNI、 β 受体阻滞剂的基础上加用醛固酮受体拮抗剂 (I, A), 可使 NYHA 心功能分级 II~IV 级的 HFrEF 患者获益, 降低全因死亡、心血管死亡、猝死和心衰住院风险^[181]。

(4) 利尿剂: 利尿剂的应用可以减轻水钠潴留, 有效缓解心衰患者的呼吸困难及水肿, 改善运动耐量 (I, C)。

(5) 钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂: 无论是否合并糖尿病, HFrEF 患者应用达格列净或恩格列净可以改善患者临床症状与生活质量, 降低因心衰住院和 (或) 减少心血管死亡^[182]。

6.4 合并心律失常的治疗

6.4.1 合并房性心律失常

心肌肥厚导致心室舒张功能受损, 心房张力增加, 肾素-血管紧张素-醛固酮系统激活, 心房纤维化等因素, 均是 HCM 患者易发生房性心律失常尤其是房颤的原因, 房颤的发生率约 20%~25%^[183-184], 在梗阻性和老年 HCM 中发生率更高。合并房颤比不合并房颤的 HCM 患者死亡率增高 4 倍^[20]、脑卒中风险增加 8 倍^[185-186]。HCM 合并其他室上性心律失常和房扑的发生率与非 HCM 的人群可能相似^[187]。

6.4.1.1 合并房颤的药物治疗

抗凝治疗: 荟萃分析显示, HCM 伴房颤患者的血栓栓塞患病率为 27%^[186]。心脏植入设备或监护仪检测到的无症状房颤也会增加脑卒中风险, 因此抗凝治疗应考虑发作的持续时间以及潜在的危险因素以及合并症等。

对于 HCM 合并临床房颤的患者, 无论 CHA₂DS₂-VASc 评分情况, 在无禁忌证时均建议抗凝治疗。除非房颤病因可逆转, 则在恢复窦性节律前建议口服抗凝治疗。合并房扑时按房颤进行抗凝治疗。建议使用直接口服抗凝剂 (direct oral anticoagulant, DOAC) 作为一线选择, 维生素 K 拮抗剂作为二线选择^[139, 188] (I, A)。对于亚临床房颤的 HCM 患者, 若发作持续时间超过 24 h, 无论 CHA₂DS₂-VASc 评分情况, 也建议抗凝治疗。建议使用 DOAC 作为一线选择, 维生素 K 拮抗剂作为二线选择^[188] (I, B)。对于亚临床房颤的 HCM 患者, 若发作持续时间 > 5 min 但 < 24 h, 考虑到房颤发作的持续时间、总房颤负担、潜在危险因素和出血风

险, 以 DOAC 作为一线选择和维生素 K 拮抗剂作为二线选择的抗凝治疗可能是有益的(II a, C)。

HCM 人群中脑卒中的危险因素包括高龄、既往栓塞事件、NYHA 心功能分级、左心房内径、血管疾病和最大左心室壁厚度^[189], 合并这些危险因素的 HCM 人群注意房颤的识别。当观察到非常短的房颤发作时, 应继续监测, 因为房颤的负担可能会加重。

抗凝治疗前, 应考虑采用 HAS-BLED 评分评估出血风险^[188](II a, B)。

6.4.1.2 节律和室率控制

HCM 患者对房颤的耐受性较差, 节律控制优于室率控制^[21](I, B)。

(1) 药物治疗: ①对采用节律控制策略的患者, 如果 LVEF<50%, 胺碘酮是首选, 可以合并使用 β 受体阻滞剂、ACEI、ARB、螺内酯、袢利尿剂^[73](II a, C)。口服或静脉注射用索他洛尔也是安全的, 通常用于儿童^[190](II a, C)。丙吡胺虽然已安全地用于左心室流出道梗阻患者, 但其在房颤中的疗效尚不确定^[191]。I C 类抗心律失常药物的使用尚有争议, 一般情况下心律平禁用, 该药可能使房颤转为房扑, 出现 1:1 下传, 引发急性恶性血流动力学改变(III, B)。②对于采用心室率控制策略的患者, 推荐使用 β 受体阻滞剂、维拉帕米或地尔硫草, 并根据患者偏好和共病情况选择药物(I, C)。剂量调整基于充分的心室率控制与副作用(包括低血压及严重的心动过缓)之间的平衡。在无左心室流出道梗阻的情况下, 地高辛是一种潜在的选择(II a, C)。③急诊处置: 对于 HCM 发作房颤时出现急性血流动力学不稳定(如低血压、急性左心衰、晕厥/先兆晕厥)者, 体外直流电复律是首选(II a, C)。复律后再口服胺碘酮维持窦性心律是合理的^[73](II a, B)。对于血流动力学稳定患者, 首次发作房颤时可静脉使用胺碘酮复律(I, A)。

(2) 介入治疗: 经导管消融(射频或冷冻)治疗是房颤节律控制的一线治疗, 优于单纯的药物治疗。这一方面是因为部分 HCM 患者在房颤发作前常合并窦性心动过缓, 房颤发作时无论是用药物进行节律控制还是室率控制都有顾虑; 另一方面 HCM 患者在合并房颤时往往血流动力学和心功能会急剧恶化, 也使药物复律受限, 而导管消融可快速解除症状, 又能减少药物使用负荷。因此, 导管消融成为 HCM 合并症状性房颤和不耐受药物者的一个选择(II a, B)。荟萃分析显示 HCM 房颤患者, 一次射频消融后 1 年窦性心律维持率 45.5%, 二次或多次

射频消融术后 6 年窦性心律维持率 61%, 但需要配合抗心律失常药维持^[192]。

对于左心房巨大(左心房内径 > 50 mm)、长时程房颤、LVEF < 50%、NYHA 心功能分级 III / IV 级, 节律控制和室率控制都难以实现者, 直接消融房室结后植入心脏起搏器是可行的^[73](II a, C)。

6.4.2 合并室性心律失常

HCM 患者常合并室性期前收缩、NSVT, 也易发生多形性室速及室颤。HCM 患者发生单形性室速少见, 多与合并室壁瘤相关。HCM 患者易发生 SCD, 其原因与室性心律失常密切相关^[193]。药物治疗的主要目的是减少室性心律失常, 改善症状, 并提高患者的生活质量。抗心律失常药物预防 SCD 的疗效有限。

6.4.2.1 药物治疗

(1) 如无禁忌证, 无血管扩张作用的 β 受体阻滞剂应作为首选治疗药物, 并逐渐加量至最大耐受剂量(I, B)。

(2) 对于尽管服用了足量的 β 受体阻滞剂或非二氢吡啶类钙拮抗剂, 但仍出现有症状的室性心律失常, 或植入 ICD 后反复发生电击治疗的患者, 建议使用胺碘酮(I, B)、美西律(I, C)或索他洛尔治疗(I, C)。选择药物时结合年龄、疾病严重程度、合并症、患者偏好以及疗效和安全性之间的平衡综合考虑^[194-195]。

(3) 对于有持续性室速或室颤病史的患者, 如果 ICD 植入不可行或患者不愿接受 ICD, 使用胺碘酮可能有益^[194](II b, B)。

由于 HCM 患者室速管理的数据有限, 大多数关于室速二级预防的研究都是从对非 HCM 患者的研究中推断出来的。胺碘酮可能最有效, 但副作用增加^[194]。美西律的疗效证据很少, 但通常是作为胺碘酮的辅助药物^[195]。I C 类药物普罗帕酮和氟卡胺的安全性和有效性尚不确定, 并且在缺血性心脏病患者中使用时存在安全性顾虑^[196]。

6.4.2.2 器械治疗

器械治疗手段包含两类: ICD 和导管消融治疗。目前认为预防 HCM 患者 SCD 的可靠方法只有植入 ICD^[73]。导管消融治疗仅作为减少室性心律失常发作的辅助手段。鉴于在 60 岁以上 HCM 患者中观察到的 SCD 事件率较低, 现有的 SCD 一级预防策略最适用于青年和中年 HCM 患者^[197]。此外, 对于符合 SCD 一级预防策略的患者, 应在患者充分了解风险获益比的情况下, 与患者共同商讨制定 ICD 相关的决策。

HCM 器械治疗推荐建议

推荐意见	推荐类别	证据水平
发生心脏骤停或持续性室速的患者, 建议植入 ICD ^[197]	I	B
应结合患者的生活方式、偏好以及是否需要起搏功能治疗心动过缓或终止心动过速选择经静脉 ICD 或全皮下 ICD ^[198]	I	B
植入了具有抗心动过速起搏功能的 ICD 的患者, 建议尽量通过抗心动过速起搏终止持续性室速 ^[199-200]	I	C
年龄 ≥ 16 岁, 虽既往无致命性室速或室颤发生, 但应用 HCM-Risk SCD 评分 ^[126] 评估 5 年 SCD 风险 ≥ 6% 的患者, 或虽 < 6%, 但充分评估判断植入 ICD 获益超过风险者, 植入 ICD 是合理的 ^[201]	II a	B
对于既往无致命性室速或室颤发生, 但具有下列导致 SCD 风险增加的临床因素中的一种或一种以上, 植入 ICD 是合理的 ^[2] : (1) ≤ 50 岁的一级亲属发生归因于或可能归因于 HCM 的猝死 (2) 左心室壁最大厚度 ≥ 30 mm (3) 近期晕厥发作 ≥ 1 次, 且晕厥原因考虑由心律失常所致, 而非神经源性或与左心室流出道梗阻有关 (4) 左心室心尖室壁瘤, 无论大小 (5) 左心室收缩功能障碍(LVEF < 50%)	II a	B
对于因 SCD 一级预防植入 ICD 的患者, 应该考虑延长 ICD 的室速诊断区的持续时间, 并提高室速/室颤的诊断频率标准 ^[202]	II a	A
对于尽管服用了足量的 β 受体阻滞剂或非二氢吡啶类钙拮抗剂, 但仍出现有症状的室性心律失常, 或植入 ICD 后反复发生电击治疗的患者, 如抗心律失常药物治疗无效、不耐受或不接受, 可考虑导管消融治疗 ^[203]	II a	C
年龄 ≥ 16 岁, 虽无致命性室速或室颤发生, 但应用 HCM-Risk SCD 评分评估 5 年 SCD 风险 4%~6% 的患者, 或虽 < 4%, 但充分评估判断植入 ICD 获益超过风险者, 可以考虑植入 ICD ^[201]	II b	B
HCM 合并 NSVT 或者运动后血压发生显著变化, 排除其他猝死高危因素, 可以考虑植入 ICD ^[204]	II b	B
通过 CMR 发现广泛 LGE 的患者, 可以考虑植入 ICD ^[204-205]	II b	B

6.5 终末期治疗

6.5.1 心脏移植

心脏移植是 HCM 终末期治疗最有效的手段。美国器官捐献共享网络登记数据显示, HCM 患者接受心脏移植术后 1 年生存率为 91.6%、5 年生存率为 82.5%, 总体生存情况优于缺血性心肌病(1 年生存率 87.5%、5 年生存率 75.3%) 和其他类型非缺血性心肌病患者(1 年生存率 91.3%、5 年生存率 77.2%)^[206]。中国医学科学院阜外医院数据显示 HCM 心脏移植术后 1 年生存率为 89.5%、5 年生存率为 83.7%, 生存情况与国际水平相当^[207]。影响 HCM 患者心脏移植术后生存的主要术前因素包括: 肺动脉高压、eGFR < 60 ml/(min·1.73m²)、肾功能衰竭需要透析治疗、总胆红素升高等^[206]。心肺运动试验是心脏移植受者筛选的重要评估手段, 对 HCM 危险分层和预后判断具有很好的价值^[208]。因此,

HCM 患者在随访过程中, 应对肺动脉高压、肾功能不全等危险因素进行识别, 必要时对非梗阻性 HCM 及时进行心肺运动试验, 以避免丧失心脏移植机会或严重影响心脏移植术后生存。

需要注意的是, 临床上表现为心肌肥厚的终末期心脏病患者均需按照前文相关章节进行鉴别诊断, 如淀粉样变、法布雷病、Danon 病等。

6.5.2 左心室辅助装置

由于 HCM 患者左心室扩大不明显, LVEF 相对保留, 传统观念认为左心室辅助装置并不适合 HCM 患者。然而, 近年来一些病例系列报道显示, 左心室舒张末期内径 > 50 mm 的 HCM 患者可能从左心室辅助装置植入中获益^[2], 与扩张型心肌病患者相比, HCM 患者左心室辅助装置术后总体生存率、脑血管不良事件发生率、右心衰竭发生率、心律失常发生率和主动脉瓣反流发生率较高, 但差异无统计学意义^[209]。有限的文献显示, 经过谨慎选择的部分 HCM 患者可选择左心室辅助装置做为心脏移植术前的过渡治疗。

HCM 心脏移植及左心室辅助装置推荐建议

推荐意见	推荐类别	证据水平
LVEF < 50% 有移植意愿的 HCM 患者即使临床症状不明显, 也存在临床表现迅速恶化可能, 这部分患者建议进行心脏移植术前评估	I	B
对于非梗阻性 HCM 合并心衰进展 (NYHA 心功能分级 III ~ IV 级且规范治疗后) 的患者, 评估后认为无心肺运动试验禁忌的, 应进行心肺运动试验评估来确定功能受限程度, 帮助选择心脏移植或者机械循环支持	I	B
对于合并反复发作、应用最大剂量抗心律失常药物及导管消融治疗无效的危及生命的心律失常的非梗阻性 HCM 患者, 推荐进行心脏移植评估	I	B
对于非梗阻性 HCM 患者, 判断是否适合心脏移植或左心室辅助装置植入而进行心肺运动试验评估时, 峰值摄氧量 < 14 ml/(kg·min) (或 < 50% 预测值) 不应成为 HCM 患者入选心脏移植等待者名单的唯一判断标准, 建议结合 HCM 患者的二氧化碳通气当量斜率 (VE/CO ₂ slope) > 35 和运动相关肺动脉高压综合评价	I	B
高度怀疑肺动脉高压的非梗阻性 HCM 患者应进入心脏移植等待名单	I	C
对于左心室扩大的 HCM 终末期患者, 如果已经合并严重肝肾功能不全或肺动脉高压时, 心脏移植风险较高, 可应用左心室辅助装置作为心脏移植前过渡治疗	II a	B
HCM 终末期患者在医院外心脏移植等待期间, 建议植入 ICD	II a	C

7 生活管理和随访

7.1 生活方式改变

改变生活方式即使不能治愈 HCM, 但依旧可以改善患者的健康程度和预期寿命。

7.1.1 运动

中等强度的个体化运动已被证明可以改善 HCM 患者健康相关客观指标,包括心率恢复、以代谢当量衡量的功能能力、运动时间、以峰值摄氧量衡量的运动能力及主观的临床症状和身体机能^[210-211]。对于病情恶化和活动能力下降的 HCM 患者,可通过增加肌力和耐力来提高日常生活能力和生活质量(II b, C)。

如无 SCD 风险因素,可以参加低强度的运动和娱乐活动^[212](II a, C)。如果需要,由多学科团队对参加体育活动的潜在风险进行全面评估和共同讨论后,可考虑参加高强度运动/竞技性运动(晕厥的发生可能与外伤或死亡有关的情况除外)^[213-214](II b, C)。如果有任何风险增加的迹象,可以考虑参加低或中等强度的休闲运动^[211, 215](II b, C)。如果需要, HCM 基因型阳性但表型阴性的个体可以考虑参与所有运动,但应每年进行表型特征和风险分层评估(II b, C)。

7.1.2 饮食

HCM 患者应当均衡饮食,将体重指数保持在合适范围(I, C),摄入不饱和脂肪酸而非饱和脂肪酸,减少盐的摄入量,多选择植物类的食物等^[216-217]。

进食后会引发梗阻性 HCM 患者发生心绞痛、呼吸困难、偶发晕厥等症状。建议 HCM 患者少食多餐,减少餐后的即刻活动,保持出入量基本平衡^[218](II a, C)。

不建议 HCM 患者饮酒,尤其是梗阻性 HCM 患者,防止流出道梗阻加重或隐匿梗阻的患者出现梗阻^[219](III, C)。

7.1.3 睡眠呼吸障碍

阻塞性睡眠呼吸暂停在 HCM 中患病率为 32%~71%^[220]。对高风险的患者进行睡眠呼吸监测(II b, C),并积极治疗,可改善 HCM 患者的预后。

7.1.4 心理支持

应进行定期心理筛查和咨询,特别是对于得知疾病遗传而懊悔或者对基因型阳性但表型阴性感到焦虑的患者^[221],应正视其疾病并配合心理治疗(I, C)。

7.1.5 就业

大多数 HCM 患者能够继续正常的工作生活。经过临床综合评估, HCM 患者可以考虑从事需要体力劳动、提重物或需要较高强度体力活动的工作,但从事重体力劳动(如建筑工作)或高水平体力活动的职业(如执法人员、消防人员)可能给 HCM 患者及公众带来风险,医护人员与患者沟通时建议告知患者与职业要求相关的健康风险是不确定的^[222]

(II b, C)。对于未植入 ICD 且无 SCD 主要风险因素的 HCM 患者,可以考虑从事车辆驾驶(II a, C)。

7.1.6 旅行

对于无症状或轻度症状的 HCM 患者,空中旅行是相对安全的。然而,航行时间长、高海拔、炎热和潮湿地区旅行仍需谨慎^[221](II b, C)。

7.2 随访

随访是 HCM 管理的重要部分。

HCM 随访推荐建议

推荐意见	推荐类别	证据水平
对于大多数定期锻炼的 HCM 患者,建议每年进行一次随访	I	C
对于容易出现运动相关 SCD 的青少年和年轻人,应考虑每 6 个月进行一次随访	II a	C
临床症状稳定的患者,建议每 12~24 个月进行一次 12 导联心电图和超声心动图检查。症状有变化时,应随时进行检查	I	C
临床症状稳定的患者,建议每 12~24 个月进行 24~48 小时动态心电图检查;窦性心律但左心房内径 ≥ 45 mm 的患者,为评估其无症状心律失常建议每 6~12 个月进行 24~48 小时动态心电图检查。主诉为新出现晕厥和心悸的患者,也应及时进行 24~48 小时动态心电图检查	I	C
临床症状稳定的患者,建议每 2~3 年进行心肺运动试验	II b	C
症状还在发展的患者,为评估其疾病恶化情况,每隔 1 年也应进行心肺运动试验	II b	C
临床症状稳定的患者,建议每 3~5 年进行 CMR 检查;症状还在发展的患者建议每 2~3 年进行 CMR 检查	II b	C

8 妊娠

8.1 妊娠时 HCM 的诊治

大部分 HCM 的女性能够耐受妊娠, HCM 孕妇死亡死亡率非常低,妊娠前存在症状和心血管相关疾病的高危患者死亡风险增加。心衰和心律失常通常发生在妊娠晚期或产后^[223],而合并左心室流出道梗阻的妊娠女性并未增加不良结局^[2]。

HCM 妊娠相关诊治问题的推荐建议

推荐意见	推荐类别	证据水平
对于有 HCM 家族史的夫妇,应在孕前和产前提供生殖和遗传学咨询	I	B
对于有妊娠需求且临床症状稳定的 HCM 患者,在与患者讨论并充分告知其潜在的母婴风险、并在规范治疗的基础上,可以合理告知患者孕程通常是安全的	II a	C
HCM 妊娠女性需要心血管专科和产科医师共同管理,对于评定为高风险的 HCM 患者,需要转诊至母胎医学专家	I	C
大多数 HCM 妊娠女性可以耐受产程,经阴道分娩	I	C
针对与流出道梗阻或心律失常相关的症状,可以服用 β 受体阻滞剂(除阿替洛尔对胎儿可能有潜在风险外,大多数 β 受体阻滞剂通常是安全的),建议同时对胎儿生长发育进行密切的监测	I	C

HCM 的妊娠女性出现新发或复发性房颤症状时, 应进行心脏复律	II a	C
对于有房颤或其他抗凝适应证的 HCM 妊娠女性, 建议妊娠期使用低分子肝素或者低剂量的维生素 K 拮抗剂(最大治疗剂量 <5 mg/d) 预防卒中, 高剂量的维生素 K 拮抗剂与胎儿畸形有关 ^[189]	I	B
对 HCM 的妊娠女性, 选择全身麻醉或硬膜外麻醉均可, 但要注意避免低血压	II a	C
HCM 的妊娠女性, 可进行超声心动图动态监测, 尤其在血流动力学负荷最高的中晚期或出现临床症状时需要积极监测	II a	C
HCM 的妊娠女性可以结合产前咨询的内容进行胎儿超声心动图检查, 以明确是否存在胎儿 HCM	II b	C

8.2 遗传阻断和选择性生育

HCM 患者的孕前遗传学检测十分必要。目前实验室基本采用候选基因筛查策略, 具体参见基因诊断部分。基因检测结果的准确解释至关重要, 未检测出致病变异并不能排除遗传疾病的可能性。

产前遗传咨询有助于解释疾病遗传的风险, 并指导后续的生育选择。通过讨论每种选择的益处和潜在风险, 个人或夫妇充分了解产前基因检测和胎儿筛查结果后做出最终决定^[2]。准父母需要了解他们的后代遗传 HCM 的可能, 可以考虑自然受孕或其他方法来避免致病基因变异的遗传, 其中包括产前诊断技术或胚胎着床前遗传学检测、配子捐赠(卵母细胞或精子)等。常规用于产前诊断的技术是绒毛膜绒毛取样或羊膜穿刺术。如果胎儿诊断为患病, 父母可以在充分知情的情况下选择终止妊娠^[224]。

胚胎植入前遗传学检测(preimplantation genetic testing, PGT)是通过一级预防策略实现 HCM 的孕前阻断, 降低 HCM 患儿出生率的有效方式。PGT 技术可检测胚胎是否携带相应 HCM 基因变异以及染色体异常。囊胚滋养外胚层细胞活检的安全性和准确性较高, 是目前临床主要活检方式。PGT 可分为以下三类: PGT-A、PGT-M 和 PGT-SR, 其中 PGT-M 是针对单基因病胚胎着床前遗传学检测, 而 PGT-A 和 PGT-SR 是分别针对着床前胚胎染色体数目和结构异常的检测。PGT-M 助孕的流程主要包括: (1) 遗传和生育咨询; (2) 夫妻双方进入常规辅助生殖治疗周期; (3) 体外受精及胚胎活检; (4) 胚胎遗传学检测; (5) 胚胎移植; (6) 产前诊断(例如羊水穿刺), 降低胚胎诊断过程中误诊的风险; (7) 新生儿随访^[225]。高通量测序技术的应用可同时完成胚胎基因变异、染色体非整倍体以及家系连锁分析^[226]。

对于同时满足以下情况的患者或家庭可建议其通过 PGT 技术进行助孕, 实现孕前 HCM 的阻断: (1)

临床诊断为 HCM 的夫妇或生育过 HCM 患儿的家庭; (2) 已完成遗传学基因检测, 基因致病位点诊断明确; (3) 充分接受遗传咨询, 知晓 HCM 遗传特征、诊疗进展及生育风险, PGT 助孕的流程、局限性及风险等, 患者知情同意选择^[225, 227]。当女方为 HCM 患者时, 在孕前应对其出现的症状或表现出的高风险特征进行心内科、超声科、产科等多学科会诊, 综合评估其身体状况能否妊娠、妊娠的风险、孕期管理及应对方案^[225]。

9 多学科合作

通过多学科合作的综合方式对 HCM 进行全面诊疗评估, 有助于为患者选择个体化的诊疗方案, 并获得最佳效果。

(1) 经初级首诊机构的初步评估、治疗和护理后的具有心肌肥厚表现的患者, 对于存在可优化预后的替代方案、对治疗决策有疑问或者需要进行侵入性治疗时, 建议可考虑转诊至具有专业多学科 HCM 团队的上级医疗机构^[228-229] (I, C)。对各级医疗中心 HCM 诊治中心建设要求可参考表 2。

(2) 需要进行鉴别诊断的具有心肌肥厚表现的患者, 建议根据病史、临床表现、体格检查及辅助检查结果, 联合心内科、血液科、肾内科、神经内科及内分泌科对各科疾病谱的系统性表现进行评估和鉴别^[56], 联合影像科(超声心动图、心肌核素显像及 CMR) 团队解读相关的影像学检查, 联合病理科判断心肌活检结果等^[230], 进行综合性的精准诊断; 对特定病因及系统性疾病所导致的 HCM, 在后续的治疗中, 与患者及相关科室进行共同决策的治疗指导。

(3) 对于出现多种并发症的 HCM 患者, 建议多学科团队(心内科、心外科、麻醉科等)的参与 (II a, C): 包括预防和治疗可能加重 HCM 病情的合并症(如冠状动脉病变、肥胖、高血压、糖尿病、睡眠呼吸障碍等)^[231-232]; 制订左心室流出道梗阻、心律失常及心衰等并发症的治疗方案(如室间隔减容术、导管消融术、ICD、心脏移植等), 尤其在综合性 HCM 中心可有助于做出复杂病况的外科手术相关管理决策。

(4) 共同参与患者对治疗进行风险评估及预后的咨询。

(5) 对患有 HCM 的妊娠女性, 由于合并妊娠的复杂性及各种生理学影响因素, 包括妇产科的多学科会诊团队应在妊娠期全过程参与病情判断和诊疗; 指导对有风险的妊娠女性进行产前检查和 PGT。

(6) HCM 患者的运动处方应结合心内科及康复医学/运动医学科的参与, 结合个体 SCD 等危险因素和治疗目标, 就训练强度以及参与的潜在风险进行全面讨论^[233]。

(7) 遗传/家系咨询是 HCM 管理重要的一环,

基因检测结果的解读建议由专业的心脏遗传咨询医师或具有心血管疾病遗传学知识的多学科团队进行系统地检测前和检测后遗传咨询^[56] (II a, C), 包括提供关于疾病的遗传特点、识别高危人群以及对具有风险的亲属定期进行心血管评价。

表 2 各级 HCM 诊治中心能力评价表

诊疗能力	综合 HCM 诊治中心	初级 HCM 诊治中心	参考中心/内科医师
诊断	✓	✓	✓
经胸超声心动图检查	✓	✓	✓
超声心动图能发现隐匿性梗阻	✓	✓	
超声心动图指导 CRT 植入	✓		
用于诊断和危险分层的 CMR	✓	✓	
左心室流出道梗阻的侵入性检查	✓		
冠状动脉造影	✓	✓	✓
运动负荷试验	✓	✓	
终末期心衰进一步治疗或心脏移植	✓		
家系筛查、遗传咨询(影像和遗传学)	✓	✓	✓
基因检测、咨询	✓	✓	
SCD 风险评估	✓	✓	✓
筛选 I 类和 II a 类 ICD 适应证成人患者	✓	✓	✓
筛选 II b 类 ICD 适应证成人患者	✓		
成人 ICD 植入	✓	✓	
青少年及家系成人 ICD 的决策及植入	✓		
房颤的管理及卒中预防	✓	✓	✓
房颤导管消融	✓	✓	
HFrEF、HFpEF 的初始管理	✓	✓	✓
心衰的非药物治疗, 如移植或 CRT	✓		
有症状的梗阻性 HCM 的药物治疗	✓	✓	✓
有症状的梗阻性 HCM 的有创治疗	✓		
禁止竞技体育、健康和职业咨询	✓	✓	✓
参与高强度或竞技体育运动的决策	✓		
HCM 妊娠管理	✓		
共病管理	✓	✓	✓

注: HCM: 肥厚型心肌病; CRT: 心脏再同步治疗; CMR: 心脏磁共振成像; SCD: 心脏性猝死; ICD: 埋藏式心脏复律除颤器; HFrEF: 射血分数降低的心衰; HFpEF: 射血分数保留的心衰; 心衰: 心力衰竭; 房颤: 心房颤动

指南指导专家组(按姓名汉语拼音排序): 陈义汉(同济大学附属上海东方医院), 杜杰(首都医科大学附属北京安贞医院), 葛均波(复旦大学附属中山医院), 韩雅玲(中国人民解放军北部战区总医院), 胡盛寿(中国医学科学院阜外医院), 惠汝太(中国医学科学院阜外医院), 霍勇(北京大学第一医院), 廖玉华(华中科技大学同济医学院附属协和医院), 刘文玲(北京大学人民医院), 马爱群(西安交通大学医学院第一附属医院), 马长生(首都医科大学附属北京安贞医院), 乔树宾(中国医学科学院阜外医院), 汪道文(华中科技大学同济医学院附属同济医院), 杨杰孚(北京医院), 张抒扬(北京协和医院), 张运(山东大学齐鲁医院)

指南写作组(按姓名汉语拼音排序): 陈瑞珍(复旦大学附属中山医院), 陈晓平(四川大学华西医院), 陈旭华(中国医学科学院阜外医院), 董建增(首都医科大学附属北京安

贞医院), 杜昕(首都医科大学附属北京安贞医院), 方伟(中国医学科学院阜外医院), 冯雪(中国医学科学院阜外医院), 华伟(中国医学科学院阜外医院), 黄洁(中国医学科学院阜外医院), 贾玉和(中国医学科学院阜外医院), 金玮(上海交通大学医学院附属瑞金医院), 康连鸣(中国医学科学院阜外医院), 李建平(北京大学第一医院), 李新立(南京医科大学第一附属医院), 李宗哲(华中科技大学同济医学院附属同济医院), 刘金秋(大连医科大学附属第一医院), 刘丽文(空军军医大学第一附属医院), 罗晓亮(中国医学科学院阜外医院), 区景松(中山大学附属第一医院), 宋雷(中国医学科学院阜外医院), 田庄(中国医学科学院北京协和医院), 汪芳(北京医院), 王红月(中国医学科学院阜外医院), 王继征(中国医学科学院阜外医院), 王曙霞(中国人民解放军总医院), 王水云(中国医学科学院阜外医院), 魏瑗(北京大学第三医

院), 肖红艳(武汉亚洲心脏病医院), 徐希奇(北京协和医院), 闫丽盈(北京大学第三医院), 杨旗(首都医科大学附属北京朝阳医院), 杨伟宪(中国医学科学院阜外医院), 于汇民(广东省人民医院), 袁建松(中国医学科学院阜外医院), 曾春雨(陆军军医大学大坪医院), 赵世华(中国医学科学院阜外医院), 邹玉宝(中国医学科学院阜外医院)

指南学术秘书组(按姓名汉语拼音排序): 蔡爽(中国人民解放军总医院), 陈燕佳(上海交通大学医学院附属瑞金医院), 陈志高(阜外华中心血管病医院), 郭晓娟(首都医科大学附属北京朝阳医院), 简宇鹏(中山大学附属第一医院), 刘婕(中国医学科学院阜外医院), 刘璐(四川大学华西医院), 宋雅(中国医学科学院阜外医院), 拓胜军(空军军医大学第一附属医院), 汪蕾(中国医学科学院阜外医院), 王宇成(复旦大学附属中山医院), 王智(北京大学第一医院), 魏之瑶(中国医学科学院阜外医院), 吴桂鑫(中国医学科学院阜外医院), 谢志鑫(广东省人民医院), 张禅那(中国医学科学院阜外医院), 张晔(陆军军医大学大坪医院), 张志鹏(大连市中山医院), 郑旭辉(南京医科大学第一附属医院), 钟优(北京医院), 朱昌盛(中国医学科学院阜外医院)

利益冲突: 所有编写人员均声明不存在利益冲突

参考文献

- 中华医学会心血管病学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. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0253-3758. 2017. 12. 005.
- 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]. J Am Coll Cardiol, 2020, 76(25): 3022-3055. DOI: 10. 1016/j. jacc. 2020. 08. 044.
- Maron MS, Olivotto I, Zenovich AG, et al. Hypertrophic cardiomyopathy is predominantly a disease of left ventricular outflow tract obstruction[J]. Circulation, 2006, 114(21): 2232-2239. DOI: 10. 1161/CIRCULATIONAHA. 106. 644682.
- Zhang Y, Zhu Y, Zhang M, et al. Implications of structural right ventricular involvement in patients with hypertrophic cardiomyopathy[J]. Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes, 2022, 13, 9(1): 34-41. DOI: 10. 1093/ehjqcco/qcac008.
- Sung KT, Yun CH, Hou CJ, et al. Solitary accessory and papillary muscle hypertrophy manifested as dynamic mid-wall obstruction and symptomatic heart failure: diagnostic feasibility by multimodality imaging[J]. BMC Cardiovasc Disord, 2014, 14: 34. DOI: 10. 1186/1471-2261-14-34.
- Maron BJ, Gardin JM, Flack JM, et al. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a general population of young adults. Echocardiographic analysis of 4 111 subjects in the CARDIA Study. Coronary Artery Risk Development in (Young) Adults[J]. Circulation, 1995, 92(4): 785-789. DOI: 10. 1161/01. cir. 92. 4. 785.
- Zou Y, Song L, Wang Z, et al. Prevalence of idiopathic hypertrophic cardiomyopathy in China: a population-based echocardiographic analysis of 8 080 adults[J]. Am J Med, 2004, 116(1): 14-18. DOI: 10. 1016/j. amjmed. 2003. 05. 009.
- 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. DOI: 10. 1016/j. jacc. 2015. 01. 019.
- 孙筱璐, 王东, 刘婕, 等. 心肌病疾病谱变化趋势研究——阜外医院门诊及住院患者数据分析[J]. 中国分子心脏病学杂志, 2020, 20(4): 3477-3481.
- Marian AJ, Braunwald E. Hypertrophic cardiomyopathy: genetics, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and therapy[J]. Circ Res, 2017, 121(7): 749-770. DOI: 10. 1161/CIRCRESAHA. 117. 311059.
- Marian AJ. Molecular genetic basis of hypertrophic cardiomyopathy[J]. Circ Res, 2021, 128(10): 1533-1553. DOI: 10. 1161/CIRCRESAHA. 121. 318346.
- Maron BJ, Rowin EJ, Udelson JE, et al. Clinical spectrum and management of heart failure in hypertrophic cardiomyopathy[J]. JACC Heart Fail, 2018, 6(5): 353-363. DOI: 10. 1016/j. jchf. 2017. 09. 011.
- Zaiser E, Sehnert AJ, Duenas A, et al. Patient experiences with hypertrophic cardiomyopathy: a conceptual model of symptoms and impacts on quality of life[J]. J Patient Rep Outcomes, 2020, 4(1): 102. DOI: 10. 1186/s41687-020-00269-8.
- Borjesson M, Pelliccia A. Incidence and aetiology of sudden cardiac death in young athletes: an international perspective[J]. Br J Sports Med, 2009, 43(9): 644-648. DOI: 10. 1136/bjism. 2008. 054718.
- Rowin EJ, Maron MS, Chan RH, et al. Interaction of adverse disease related pathways in hypertrophic cardiomyopathy[J]. Am J Cardiol, 2017, 120(12): 2256-2264. DOI: 10. 1016/j. amjcard. 2017. 08. 048.
- Elliott PM, Gimeno JR, Thaman R, et al. Historical trends in reported survival rates in patients with hypertrophic cardiomyopathy[J]. Heart, 2006, 92(6): 785-791. DOI: 10. 1136/hrt. 2005. 068577.
- Maron BJ, Rowin EJ, Casey SA, et al. How hypertrophic cardiomyopathy became a contemporary treatable genetic disease with low mortality: shaped by 50 years of clinical research and practice[J]. JAMA Cardiol, 2016, 1(1): 98-105. DOI: 10. 1001/jamacardio. 2015. 0354.
- Maron BJ, Rowin EJ, Casey SA, et al. Hypertrophic cardiomyopathy in adulthood associated with low cardiovascular mortality with contemporary management strategies[J]. J Am Coll Cardiol, 2015, 65(18): 1915-1928. DOI: 10. 1016/j. jacc. 2015. 02. 061.
- Puwanant S, Trongtorsk A, Wanlapakorn C, et al. Acute coronary syndrome with non-obstructive coronary arteries (ACS-NOCA) in patients with hypertrophic cardiomyopathy[J]. BMC Cardiovasc Disord, 2021, 21(1): 556. DOI: 10. 1186/s12872-021-02373-z.
- 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. DOI: 10. 1161/JAHA. 114. 001002.
- 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. DOI: 10. 1161/CIRCULATIONAHA. 117. 029267.
- Liu J, Wang D, Ruan J, et al. Identification of heart failure with preserved ejection fraction helps risk stratification for hypertrophic cardiomyopathy[J]. BMC Med, 2022, 20(1): 21. DOI: 10. 1186/s12916-021-02219-7.

- [23] Musumeci MB, Russo D, Limite LR, et al. Long-term left ventricular remodeling of patients with hypertrophic cardiomyopathy[J]. *Am J Cardiol*, 2018, 122(11): 1924-1931. DOI: 10.1016/j.amjcard.2018.08.041.
- [24] Hamada T, Kubo T, Kitaoka H, et al. Clinical features of the dilated phase of hypertrophic cardiomyopathy in comparison with those of dilated cardiomyopathy[J]. *Clin Cardiol*, 2010, 33(7): E24-28. DOI: 10.1002/clc.20533.
- [25] Kubo T, Gimeno JR, Bahl A, et al. Prevalence, clinical significance, and genetic basis of hypertrophic cardiomyopathy with restrictive phenotype[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 49(25): 2419-2426. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.02.061.
- [26] Biagini E, Spirito P, Rocchi G, et al. Prognostic implications of the Doppler restrictive filling pattern in hypertrophic cardiomyopathy[J]. *Am J Cardiol*, 2009, 104(12): 1727-1731. DOI: 10.1016/j.amjcard.2009.07.057.
- [27] Musumeci MB, Mastromarino V, Casenghi M, et al. Pulmonary hypertension and clinical correlates in hypertrophic cardiomyopathy[J]. *Int J Cardiol*, 2017, 248: 326-332. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.07.010.
- [28] Hamatani Y, Amaki M, Yonezawa R, et al. Prevalence, determinants, and prognostic significance of exercise-induced pulmonary hypertension in patients with hypertrophic cardiomyopathy[J]. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2019, 35(5): 837-844. DOI: 10.1007/s10554-018-01522-4.
- [29] Ong KC, Geske JB, Hebl VB, et al. Pulmonary hypertension is associated with worse survival in hypertrophic cardiomyopathy[J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2016, 17(6): 604-610. DOI: 10.1093/ehjci/jew024.
- [30] Huang FY, Zhang JL, Huang BT, et al. Renal function as a predictor of outcomes in patients with hypertrophic cardiomyopathy: a cohort study of a hospitalized population[J]. *Clin Chim Acta*, 2021, 512: 92-99. DOI: 10.1016/j.cca.2020.11.022.
- [31] Mutlu B, Bayrak F, Kahveci G, et al. Usefulness of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide to predict clinical course in patients with hypertrophic cardiomyopathy[J]. *Am J Cardiol*, 2006, 98(11): 1504-1506. DOI: 10.1016/j.amjcard.2006.06.053.
- [32] Sato Y, Taniguchi R, Nagai K, et al. Measurements of cardiac troponin T in patients with hypertrophic cardiomyopathy[J]. *Heart*, 2003, 89(6): 659-660. DOI: 10.1136/heart.89.6.659.
- [33] Finocchiaro G, Sheikh N, Biagini E, et al. The electrocardiogram in the diagnosis and management of patients with hypertrophic cardiomyopathy[J]. *Heart Rhythm*, 2020, 17(1): 142-151. DOI: 10.1016/j.hrthm.2019.07.019.
- [34] Rapezzi C, Arbustini E, Caforio AL, et al. Diagnostic work-up in cardiomyopathies: bridging the gap between clinical phenotypes and final diagnosis. A position statement from the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases[J]. *Eur Heart J*, 2013, 34(19): 1448-1458. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs397.
- [35] Adabag AS, Casey SA, Kuskowski MA, et al. Spectrum and prognostic significance of arrhythmias on ambulatory Holter electrocardiogram in hypertrophic cardiomyopathy[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 45(5): 697-704. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.11.043.
- [36] MacRae CA, Ghaisas N, Kass S, et al. Familial hypertrophic cardiomyopathy with Wolff-Parkinson-White syndrome maps to a locus on chromosome 7q33[J]. *J Clin Invest*, 1995, 96(3): 1216-1220. DOI: 10.1172/JCI118154.
- [37] Coats CJ, Rantell K, Bartnik A, et al. Cardiopulmonary exercise testing and prognosis in hypertrophic cardiomyopathy[J]. *Circ Heart Fail*, 2015, 8(6): 1022-1031. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.002248.
- [38] Magri D, Re F, Limongelli G, et al. Heart failure progression in hypertrophic cardiomyopathy - possible insights from cardiopulmonary exercise testing[J]. *Circ J*, 2016, 80(10): 2204-2211. DOI: 10.1253/circj.CJ-16-0432.
- [39] Haland TF, Almaas VM, Hasselberg NE, et al. Strain echocardiography is related to fibrosis and ventricular arrhythmias in hypertrophic cardiomyopathy[J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2016, 17(6): 613-621. DOI: 10.1093/ehjci/jew005.
- [40] Losi MA, Nistri S, Galderisi M, et al. Echocardiography in patients with hypertrophic cardiomyopathy: usefulness of old and new techniques in the diagnosis and pathophysiological assessment[J]. *Cardiovasc Ultrasound*, 2010, 8: 7. DOI: 10.1186/1476-7120-8-7.
- [41] Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography[J]. *Eur J Echocardiogr*, 2009, 10(2): 165-193. DOI: 10.1093/ejehocardi/jep007.
- [42] Dimitrow PP, Bober M, Michałowska J, et al. Left ventricular outflow tract gradient provoked by upright position or exercise in treated patients with hypertrophic cardiomyopathy without obstruction at rest[J]. *Echocardiography*, 2009, 26(5): 513-520. DOI: 10.1111/j.1540-8175.2008.00851.x.
- [43] Senior R, Becher H, Monaghan M, et al. Contrast echocardiography: evidence-based recommendations by European Association of Echocardiography[J]. *Eur J Echocardiogr*, 2009, 10(2): 194-212. DOI: 10.1093/ejehocardi/jep005.
- [44] Faber L, Seggewiss H, Welge D, et al. Echo-guided percutaneous septal ablation for symptomatic hypertrophic obstructive cardiomyopathy: 7 years of experience[J]. *Eur J Echocardiogr*, 2004, 5(5): 347-355. DOI: 10.1016/j.euje.2004.01.001.
- [45] Sorajja P, Valeti U, Nishimura RA, et al. Outcome of alcohol septal ablation for obstructive hypertrophic cardiomyopathy[J]. *Circulation*, 2008, 118(2): 131-139. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.738740.
- [46] Balaji S, DiLorenzo MP, Fish FA, et al. Risk factors for lethal arrhythmic events in children and adolescents with hypertrophic cardiomyopathy and an implantable defibrillator: an international multicenter study[J]. *Heart Rhythm*, 2019, 16(10): 1462-1467. DOI: 10.1016/j.hrthm.2019.04.040.
- [47] Rakowski H, Carasso S. Quantifying diastolic function in hypertrophic cardiomyopathy: the ongoing search for the holy grail[J]. *Circulation*, 2007, 116(23): 2662-2665. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.742395.
- [48] Nagueh SF, Zoghbi WA. Role of imaging in the evaluation of patients at risk for sudden cardiac death: genotype-phenotype intersection[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2015, 8(7): 828-845. DOI: 10.1016/j.jcmg.2015.04.006.
- [49] Norrish G, Jager J, Field E, et al. Yield of clinical screening for hypertrophic cardiomyopathy in child first-degree relatives[J]. *Circulation*, 2019, 140(3): 184-192. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038846.
- [50] Yu EH, Omran AS, Wigle ED, et al. Mitral regurgitation in

- hypertrophic obstructive cardiomyopathy: relationship to obstruction and relief with myectomy[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2000, 36(7): 2219-2225. DOI: 10.1016/s0735-1097(00)01019-6.
- [51] Nampiampampil RG, Swistel DG, Schlame M, et al. Intraoperative two- and three-dimensional transesophageal echocardiography in combined myectomy-mitral operations for hypertrophic cardiomyopathy[J]. *J Am Soc Echocardiogr*, 2018, 31(3): 275-288. DOI: 10.1016/j.echo.2017.11.016.
- [52] Zhao S. Letter to the editor: is it time for imaging to level with pathology?[J]. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2020, 36(11): 2249-2250. DOI: 10.1007/s10554-020-01936-z.
- [53] Yang K, Song YY, Chen XY, et al. Apical hypertrophic cardiomyopathy with left ventricular apical aneurysm: prevalence, cardiac magnetic resonance characteristics, and prognosis[J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2020, 21(12): 1341-1350. DOI: 10.1093/ehjci/jeaa246.
- [54] Cardim N, Galderisi M, Edvardsen T, et al. Role of multimodality cardiac imaging in the management of patients with hypertrophic cardiomyopathy: an expert consensus of the European Association of Cardiovascular Imaging endorsed by the Saudi Heart Association[J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2015, 16(3): 280. DOI: 10.1093/ehjci/jeu291.
- [55] Maron BJ, Desai MY, Nishimura RA, et al. Management of hypertrophic cardiomyopathy: JACC state-of-the-art review[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2022, 79(4): 390-414. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.11.021.
- [56] Maron BJ, Desai MY, Nishimura RA, et al. Diagnosis and evaluation of hypertrophic cardiomyopathy: JACC state-of-the-art review[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2022, 79(4): 372-389. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.12.002.
- [57] Rowin EJ, Maron BJ, Maron MS. The hypertrophic cardiomyopathy phenotype viewed through the prism of multimodality imaging: clinical and etiologic implications[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2020, 13(9): 2002-2016. DOI: 10.1016/j.jcmg.2019.09.020.
- [58] Cha MJ, Kim C, Park CH, et al. Differential diagnosis of thick myocardium according to histologic features revealed by multiparametric cardiac magnetic resonance imaging[J]. *Korean J Radiol*, 2022, 23(6): 581-597. DOI: 10.3348/kjr.2021.0815.
- [59] Lu M, Du H, Gao Z, et al. Predictors of outcome after alcohol septal ablation for hypertrophic obstructive cardiomyopathy: an echocardiography and cardiovascular magnetic resonance imaging study[J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2016, 9(3): e002675. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.115.002675.
- [60] Xu J, Zhuang B, Sirajuddin A, et al. MRI T1 mapping in hypertrophic cardiomyopathy: evaluation in patients without late gadolinium enhancement and hemodynamic obstruction[J]. *Radiology*, 2020, 294(2): 275-286. DOI: 10.1148/radiol.2019190651.
- [61] Li Y, Liu X, Yang F, et al. Prognostic value of myocardial extracellular volume fraction evaluation based on cardiac magnetic resonance T1 mapping with T1 long and short in hypertrophic cardiomyopathy[J]. *Eur Radiol*, 2021, 31(7): 4557-4567. DOI: 10.1007/s00330-020-07650-7.
- [62] 中华医学会核医学分会, 中华医学会心血管病学分会. 核素心肌显像临床应用指南(2018)[J]. *中华心血管病杂志*, 2019, 47(7): 519-527. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2019.07.003.
- [63] Majmudar MD, Murthy VL, Shah RV, et al. Quantification of coronary flow reserve in patients with ischaemic and non-ischaemic cardiomyopathy and its association with clinical outcomes[J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2015, 16(8): 900-909. DOI: 10.1093/ehjci/jev012.
- [64] Bravo PE, Pinheiro A, Higuchi T, et al. PET/CT assessment of symptomatic individuals with obstructive and nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy[J]. *J Nucl Med*, 2012, 53(3): 407-414. DOI: 10.2967/jnumed.111.096156.
- [65] 中华医学会核医学分会心脏学组, 国家核医学专业质控中心. ⁹⁹Tc^m-焦磷酸盐单光子显像诊断转甲状腺素蛋白相关心脏淀粉样变的技术操作规范[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2022, 42(3): 165-171. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20210909-00320.
- [66] Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, et al. Nonbiopsy diagnosis of cardiac transthyretin amyloidosis[J]. *Circulation*, 2016, 133(24): 2404-2412. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021612.
- [67] Manwani R, Page J, Lane T, et al. A pilot study demonstrating cardiac uptake with ¹⁸F-florbetapir PET in AL amyloidosis patients with cardiac involvement[J]. *Amyloid*, 2018, 25(4): 247-252. DOI: 10.1080/13506129.2018.1552852.
- [68] Sorajja P, Ommen SR, Nishimura RA, et al. Adverse prognosis of patients with hypertrophic cardiomyopathy who have epicardial coronary artery disease[J]. *Circulation*, 2003, 108(19): 2342-2348. DOI: 10.1161/01.CIR.0000097110.55312.BF.
- [69] Thalji NM, Suri RM, Daly RC, et al. Assessment of coronary artery disease risk in 5 463 patients undergoing cardiac surgery: when is preoperative coronary angiography necessary?[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2013, 146(5): 1055-1063, 1064. e1; discussion 1063-1064. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2013.06.046.
- [70] Geske JB, Sorajja P, Ommen SR, et al. Variability of left ventricular outflow tract gradient during cardiac catheterization in patients with hypertrophic cardiomyopathy[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2011, 4(6): 704-709. DOI: 10.1016/j.jcin.2011.02.014.
- [71] Prasad M, Geske JB, Sorajja P, et al. Hemodynamic changes in systolic and diastolic function during isoproterenol challenge predicts symptomatic response to myectomy in hypertrophic cardiomyopathy with labile obstruction[J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2016, 88(6): 962-970. DOI: 10.1002/ccd.26472.
- [72] Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, et al. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology[J]. *Circulation*, 2007, 116(19): 2216-2233. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.186093.
- [73] 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. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu284.
- [74] Hughes SE. The pathology of hypertrophic cardiomyopathy[J]. *Histopathology*, 2004, 44(5): 412-427. DOI: 10.1111/j.1365-2559.2004.01835.x.
- [75] Leone O, Veinot JP, Angelini A, et al. 2011 consensus statement on endomyocardial biopsy from the Association for European Cardiovascular Pathology and the Society for Cardiovascular Pathology[J]. *Cardiovasc Pathol*, 2012, 21(4): 245-274. DOI: 10.

- 1016/j. carpath. 2011. 10. 001.
- [76] 李莉, 段雪晶, 孙洋, 等. 免疫组织化学指标在心脏淀粉样变性分型中的应用价值 [J]. 中华病理学杂志, 2018, 47(2): 105-109. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0529-5807. 2018. 02. 005.
- [77] Dai J, Li Z, Huang W, et al. RBM20 is a candidate gene for hypertrophic cardiomyopathy[J]. Can J Cardiol, 2021, 37(11): 1751-1759. DOI: 10. 1016/j. cja. 2021. 07. 014.
- [78] Chen P, Li Z, Nie J, et al. MYH7B variants cause hypertrophic cardiomyopathy by activating the CaMK-signaling pathway[J]. Sci China Life Sci, 2020, 63(9): 1347-1362. DOI: 10. 1007/s11427-019-1627-y.
- [79] Wu G, Liu L, Zhou Z, et al. East Asian-specific common variant in TNNI3 predisposes to hypertrophic cardiomyopathy[J]. Circulation, 2020, 142(21): 2086-2089. DOI: 10. 1161/CIRCULATIONAHA. 120. 050384.
- [80] Harper AR, Goel A, Grace C, et al. Common genetic variants and modifiable risk factors underpin hypertrophic cardiomyopathy susceptibility and expressivity[J]. Nat Genet, 2021, 53(2): 135-142. DOI: 10. 1038/s41588-020-00764-0.
- [81] Wang S, Zou Y, Fu C, et al. Worse prognosis with gene mutations of beta-myosin heavy chain than myosin-binding protein C in Chinese patients with hypertrophic cardiomyopathy[J]. Clin Cardiol, 2008, 31(3): 114-118. DOI: 10. 1002/clc. 20151.
- [82] Song L, Zou Y, Wang J, et al. Mutations profile in Chinese patients with hypertrophic cardiomyopathy[J]. Clin Chim Acta, 2005, 351(1-2): 209-216. DOI: 10. 1016/j. cccn. 2004. 09. 016.
- [83] Cui H, Wang J, Zhang C, et al. Mutation profile of FLNC gene and its prognostic relevance in patients with hypertrophic cardiomyopathy[J]. Mol Genet Genomic Med, 2018, 6(6): 1104-1113. DOI: 10. 1002/mgg3. 488.
- [84] Wang H, Li Z, Wang J, et al. Mutations in NEXN, a Z-disc gene, are associated with hypertrophic cardiomyopathy[J]. Am J Hum Genet, 2010, 87(5): 687-693. DOI: 10. 1016/j. ajhg. 2010. 10. 002.
- [85] Wang Y, Chen C, Wang DW. Leopard syndrome caused by heterozygous missense mutation of Tyr 279 Cys in the PTPN11 gene in a sporadic case of Chinese Han[J]. Int J Cardiol, 2014, 174(3): e101-104. DOI: 10. 1016/j. ijcard. 2014. 04. 161.
- [86] Li Z, Ma F, Li R, et al. Case report: a novel *LAMP2* splice-altering mutation causes cardiac-only Danon disease[J]. Front Cardiovasc Med, 2021, 8: 763240. DOI: 10. 3389/fcvm. 2021. 763240.
- [87] Li Z, Huang J, Zhao J, et al. Rapid molecular genetic diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy by semiconductor sequencing[J]. J Transl Med, 2014, 12: 173. DOI: 10. 1186/1479-5876-12-173.
- [88] Boczek NJ, Ye D, Jin F, et al. Identification and functional characterization of a novel CACNA1C-mediated cardiac disorder characterized by prolonged qt intervals with hypertrophic cardiomyopathy, congenital heart defects, and sudden cardiac death[J]. Circ Arrhythm Electrophysiol, 2015, 8(5): 1122-1132. DOI: 10. 1161/CIRCEP. 115. 002745.
- [89] Hershberger RE, Givertz MM, Ho CY, et al. Genetic evaluation of cardiomyopathy: a clinical practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)[J]. Genet Med, 2018, 20(9): 899-909. DOI: 10. 1038/s41436-018-0039-z.
- [90] Wang J, Wang Y, Zou Y, et al. Malignant effects of multiple rare variants in sarcomere genes on the prognosis of patients with hypertrophic cardiomyopathy[J]. Eur J Heart Fail, 2014, 16(9): 950-957. DOI: 10. 1002/ejhf. 144.
- [91] Zou Y, Wang J, Liu X, et al. Multiple gene mutations, not the type of mutation, are the modifier of left ventricle hypertrophy in patients with hypertrophic cardiomyopathy[J]. Mol Biol Rep, 2013, 40(6): 3969-3976. DOI: 10. 1007/s11033-012-2474-2.
- [92] Fogari R, Mugellini A, Destro M, et al. Losartan and amlodipine on myocardial structure and function: a prospective, randomized, clinical trial[J]. Diabet Med, 2012, 29(1): 24-31. DOI: 10. 1111/j. 1464-5491. 2011. 03383. x.
- [93] Pelliccia A, Maron MS, Maron BJ. Assessment of left ventricular hypertrophy in a trained athlete: differential diagnosis of physiologic athlete's heart from pathologic hypertrophy[J]. Prog Cardiovasc Dis, 2012, 54(5): 387-396. DOI: 10. 1016/j. pcard. 2012. 01. 003.
- [94] Sharma MD, Nguyen AV, Brown S, et al. Cardiovascular disease in acromegaly[J]. Methodist Debaquey Cardiovasc J, 2017, 13(2): 64-67. DOI: 10. 14797/mdej-13-2-64.
- [95] Y-Hassan S, Falhammar H. Cardiovascular manifestations and complications of pheochromocytomas and paragangliomas[J]. J Clin Med, 2020, 9(8): 2435. DOI: 10. 3390/jcm9082435.
- [96] Paolillo S, Marsico F, Prastaro M, et al. Diabetic cardiomyopathy: definition, diagnosis, and therapeutic implications[J]. Heart Fail Clin, 2019, 15(3): 341-347. DOI: 10. 1016/j. hfc. 2019. 02. 003.
- [97] Ullmo S, Vial Y, Di Bernardo S, et al. Pathologic ventricular hypertrophy in the offspring of diabetic mothers: a retrospective study[J]. Eur Heart J, 2007, 28(11): 1319-1325. DOI: 10. 1093/eurheartj/ehl416.
- [98] Finocchiaro G, Magavern E, Sinagra G, et al. Impact of demographic features, lifestyle, and comorbidities on the clinical expression of hypertrophic cardiomyopathy[J]. J Am Heart Assoc, 2017, 6(12): e007161. DOI: 10. 1161/JAHA. 117. 007161.
- [99] Jarzembowski TM, John E, Panaro F, et al. Reversal of tacrolimus-related hypertrophic obstructive cardiomyopathy 5 years after kidney transplant in a 6-year-old recipient[J]. Pediatr Transplant, 2005, 9(1): 117-121. DOI: 10. 1111/j. 1399-3046. 2005. 00260. x.
- [100] Sachtleben TR, Berg KE, Elias BA, et al. The effects of anabolic steroids on myocardial structure and cardiovascular fitness[J]. Med Sci Sports Exerc, 1993, 25(11): 1240-1245.
- [101] Joyce E, Fabre A, Mahon N. Hydroxychloroquine cardiotoxicity presenting as a rapidly evolving biventricular cardiomyopathy: key diagnostic features and literature review[J]. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care, 2013, 2(1): 77-83. DOI: 10. 1177/2048872612471215.
- [102] Truong J, Yan AT, Cramarossa G, et al. Chemotherapy-induced cardiotoxicity: detection, prevention, and management[J]. Can J Cardiol, 2014, 30(8): 869-878. DOI: 10. 1016/j. cja. 2014. 04. 029.
- [103] Guan J, Mishra S, Falk RH, et al. Current perspectives on cardiac amyloidosis[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2012, 302(3): H544-552. DOI: 10. 1152/ajpheart. 00815. 2011.
- [104] Rapezzi C, Merlini G, Quarta CC, et al. Systemic cardiac amyloidoses: disease profiles and clinical courses of the 3 main types[J]. Circulation, 2009, 120(13): 1203-1212. DOI: 10. 1161/CIRCULATIONAHA. 108. 843334.
- [105] Almeida PC, Lopes V, Ferreira LA, et al. Role of cardiac magnetic resonance in the diagnosis of infiltrative, hypertrophic, and arrhythmogenic cardiomyopathies[J]. Front Biosci (Schol Ed), 2022, 14(1): 7. DOI: 10. 31083/j. fbs1401007.

- [106] 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组, 中华心血管病杂志编辑委员会. 转甲状腺素蛋白心脏淀粉样变诊断与治疗中国专家共识[J]. 中华心血管病杂志, 2021, 49(4): 324-332. DOI: 10.3760/cma.j.cn112148-20201217-00993.
- [107] Pieroni M, Chimenti C, De Cobelli F, et al. Fabry's disease cardiomyopathy: echocardiographic detection of endomyocardial glycosphingolipid compartmentalization[J]. J Am Coll Cardiol, 2006, 47(8): 1663-1671. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.11.070.
- [108] Vitale G, Ditaranto R, Graziani F, et al. Standard ECG for differential diagnosis between Anderson-Fabry disease and hypertrophic cardiomyopathy[J]. Heart, 2022, 108(1): 54-60. DOI: 10.1136/heartjnl-2020-318271.
- [109] Perry R, Shah R, Saiedi M, et al. The role of cardiac imaging in the diagnosis and management of Anderson-Fabry disease[J]. JACC Cardiovasc Imaging, 2019, 12(7 Pt 1): 1230-1242. DOI: 10.1016/j.jcmg.2018.11.039.
- [110] Cheng Z, Cui Q, Tian Z, et al. Danon disease as a cause of concentric left ventricular hypertrophy in patients who underwent endomyocardial biopsy[J]. Eur Heart J, 2012, 33(5): 649-656. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr420.
- [111] Cheng Z, Fang Q. Wolff-Parkinson-White syndrome and concentric left ventricular hypertrophy in a teenager: Danon disease[J]. J Am Coll Cardiol, 2012, 59(4): e7. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.04.051.
- [112] Rigolli M, Kahn AM, Brambatti M, et al. Cardiac magnetic resonance imaging in Danon disease cardiomyopathy[J]. JACC Cardiovasc Imaging, 2021, 14(2): 514-516. DOI: 10.1016/j.jcmg.2020.08.011.
- [113] Murphy RT, Mogensen J, McGarry K, et al. Adenosine monophosphate-activated protein kinase disease mimicks hypertrophic cardiomyopathy and Wolff-Parkinson-White syndrome: natural history[J]. J Am Coll Cardiol, 2005, 45(6): 922-930. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.11.053.
- [114] Pena J, Santos WC, Siqueira M, et al. Glycogen storage cardiomyopathy (PRKAG2): diagnostic findings of standard and advanced echocardiography techniques[J]. Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 2021, 22(7): 800-807. DOI: 10.1093/ehjci/jeaa176.
- [115] Scaglia F, Towbin JA, Craigen WJ, et al. Clinical spectrum, morbidity, and mortality in 113 pediatric patients with mitochondrial disease[J]. Pediatrics, 2004, 114(4): 925-931. DOI: 10.1542/peds.2004-0718.
- [116] Ahmed ST, Craven L, Russell OM, et al. Diagnosis and treatment of mitochondrial myopathies[J]. Neurotherapeutics, 2018, 15(4): 943-953. DOI: 10.1007/s13311-018-00674-4.
- [117] Nethisinghe S, Kesavan M, Ging H, et al. Interruptions of the FXN GAA repeat tract delay the age at onset of friedreich's ataxia in a location dependent manner[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(14): 7507. DOI: 10.3390/ijms22147507.
- [118] Lagedrost SJ, Sutton MS, Cohen MS, et al. Idebeneone in Friedreich ataxia cardiomyopathy-results from a 6-month phase III study (IONIA)[J]. Am Heart J, 2011, 161(3): 639-645. e1. DOI: 10.1016/j.ahj.2010.10.038.
- [119] Edwards CQ, Griffen LM, Goldgar D, et al. Prevalence of hemochromatosis among 11 065 presumably healthy blood donors[J]. N Engl J Med, 1988, 318(21): 1355-1362. DOI: 10.1056/NEJM198805263182103.
- [120] Sandhu K, Flintoff K, Chatfield MD, et al. Phenotypic analysis of hemochromatosis subtypes reveals variations in severity of iron overload and clinical disease[J]. Blood, 2018, 132(1): 101-110. DOI: 10.1182/blood-2018-02-830562.
- [121] Sascău R, Anghel L, Clement A, et al. The importance of multimodality imaging in the diagnosis and management of patients with infiltrative cardiomyopathies: an update[J]. Diagnostics (Basel), 2021, 11(2): 256. DOI: 10.3390/diagnostics11020256.
- [122] Aoki Y, Niihori T, Inoue S, et al. Recent advances in RASopathies[J]. J Hum Genet, 2016, 61(1): 33-39. DOI: 10.1038/jhg.2015.114.
- [123] Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, et al. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death[J]. Eur Heart J, 2022, 43(40): 3997-4126. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac262.
- [124] Liu J, Wu G, Zhang C, et al. Improvement in sudden cardiac death risk prediction by the enhanced American College of Cardiology/American Heart Association strategy in Chinese patients with hypertrophic cardiomyopathy[J]. Heart Rhythm, 2020, 17(10): 1658-1663. DOI: 10.1016/j.hrthm.2020.04.017.
- [125] Dong Y, Yang W, Chen C, et al. Validation of the 2020 AHA/ACC risk stratification for sudden cardiac death in Chinese patients with hypertrophic cardiomyopathy[J]. Front Cardiovasc Med, 2021, 8: 691653. DOI: 10.3389/fcvm.2021.691653.
- [126] Norrish G, Ding T, Field E, et al. Development of a novel risk prediction model for sudden cardiac death in childhood hypertrophic cardiomyopathy (HCM Risk-Kids)[J]. JAMA Cardiol, 2019, 4(9): 918-927. DOI: 10.1001/jamacardio.2019.2861.
- [127] 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. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047235.
- [128] 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. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz439.
- [129] Rowin EJ, Maron BJ, Carrick RT, et al. Outcomes in patients with hypertrophic cardiomyopathy and left ventricular systolic dysfunction[J]. J Am Coll Cardiol, 2020, 75(24): 3033-3043. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.04.045.
- [130] Sadoul N, Prasad K, Elliott PM, et al. Prospective prognostic assessment of blood pressure response during exercise in patients with hypertrophic cardiomyopathy[J]. Circulation, 1997, 96(9): 2987-2991. DOI: 10.1161/01.cir.96.9.2987.
- [131] Elliott PM, Gimeno JR, Tomé MT, et al. Left ventricular outflow tract obstruction and sudden death risk in patients with hypertrophic cardiomyopathy[J]. Eur Heart J, 2006, 27(16): 1933-1941. DOI: 10.1093/eurheartj/ehl041.
- [132] Masri A, Pierson LM, Smedira NG, et al. Predictors of long-term outcomes in patients with hypertrophic cardiomyopathy undergoing cardiopulmonary stress testing and echocardiography[J]. Am Heart J, 2015, 169(5): 684-692. e1. DOI: 10.1016/j.ahj.2015.02.006.
- [133] Lu X, Wang W, Zhu L, et al. Prognostic significance of fragmented QRS in patients with hypertrophic cardiomyopathy[J]. Cardiology, 2017, 138(1): 26-33. DOI: 10.1159/000471845.
- [134] Wang Y, Tang Y, Zou Y, et al. Plasma level of big endothelin-1 predicts the prognosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy[J]. Int J Cardiol, 2017, 243: 283-289. DOI: 10.

- 1016/j.ijcard. 2017. 03. 162.
- [135] Zhu L, Wang J, Wang Y, et al. Plasma uric acid as a prognostic marker in patients with hypertrophic cardiomyopathy[J]. *Can J Cardiol*, 2015, 31(10): 1252-1258. DOI: 10. 1016/j. cja. 2015. 02. 018.
- [136] Zhu L, Zou Y, Wang Y, et al. Prognostic significance of plasma high-sensitivity C-reactive protein in patients with hypertrophic cardiomyopathy[J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6(2): e004529. DOI: 10. 1161/JAHA. 116. 004529.
- [137] Wang Y, Wang J, Zou Y, et al. Female sex is associated with worse prognosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy in China[J]. *PLoS One*, 2014, 9(7): e102969. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0102969.
- [138] Ho CY, Day SM, Ashley EA, et al. Genotype and lifetime burden of disease in hypertrophic cardiomyopathy: insights from the sarcomeric human cardiomyopathy registry (SHaRe)[J]. *Circulation*, 2018, 138(14): 1387-1398. DOI: 10. 1161/CIRCULATIONAHA. 117. 033200.
- [139] 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. DOI: 10. 1080/00015385. 2019. 1668113.
- [140] Ammirati E, Contri R, Coppini R, et al. Pharmacological treatment of hypertrophic cardiomyopathy: current practice and novel perspectives[J]. *Eur J Heart Fail*, 2016, 18(9): 1106-1118. DOI: 10. 1002/ehf. 541.
- [141] Braunwald E, Ebert PA. Hemodynamic alterations in idiopathic hypertrophic subaortic stenosis induced by sympathomimetic drugs[J]. *Am J Cardiol*, 1962, 10: 489-495. DOI: 10. 1016/0002-9149(62)90373-9.
- [142] Minami Y, Hagiwara N. Pharmacological strategies for midventricular obstruction in patients with hypertrophic cardiomyopathy[J]. *Intern Med*, 2019, 58(4): 463-464. DOI: 10. 2169/internalmedicine. 1668-18.
- [143] Hegde SM, Lester SJ, Solomon SD, et al. Effect of mavacamten on echocardiographic features in symptomatic patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2021, 78(25): 2518-2532. DOI: 10. 1016/j. jacc. 2021. 09. 1381.
- [144] 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. DOI: 10. 1016/S0140-6736(20)31792-X.
- [145] Chuang C, Collibee S, Ashcraft L, et al. Discovery of aficamten (CK-274), a next-generation cardiac myosin inhibitor for the treatment of hypertrophic cardiomyopathy[J]. *J Med Chem*, 2021, 64(19): 14142-14152. DOI: 10. 1021/acs. jmedchem. 1c01290.
- [146] 刘蓉, 乔树宾, 胡奉环, 等. 经皮室间隔心肌消融术治疗肥厚型心肌病的长期预后及其影响因素 [J]. *中华心血管病杂志*, 2016, 44(9): 771-776. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0253-3758. 2016. 09. 008.
- [147] Bytçi I, Nistri S, Mörner S, et al. Alcohol septal ablation versus septal myectomy treatment of obstructive hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Clin Med*, 2020, 9(10): 3062. DOI: 10. 3390/jcm9103062.
- [148] 刘蓉, 乔树宾, 胡奉环, 等. 肥厚型心肌病化学消融术疗效与冠状动脉特点的相关性研究 [J]. *中国介入心脏病学杂志*, 2016, 24(6): 311-315. DOI: 10. 3969/j. issn. 1004-8812. 2016. 06. 003.
- [149] Liu L, Liu B, Li J, et al. Percutaneous intramyocardial septal radiofrequency ablation of hypertrophic obstructive cardiomyopathy: a novel minimally invasive treatment for reduction of outflow tract obstruction[J]. *EuroIntervention*, 2018, 13(18): e2112-e2113. DOI: 10. 4244/EIJ-D-17-00657.
- [150] 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. DOI: 10. 1016/j. jacc. 2018. 07. 080.
- [151] Zhou M, Ta S, Hahn RT, et al. Percutaneous intramyocardial septal radiofrequency ablation in patients with drug-refractory hypertrophic obstructive cardiomyopathy[J]. *JAMA Cardiol*, 2022, 7(5): 529-538. DOI: 10. 1001/jamacardio. 2022. 0259.
- [152] 拓胜军, 刘丽文, 周梦焱, 等. 超声引导下经皮心肌室内间隔射频消融术治疗梗阻性肥厚型心肌病不增加心律失常风险: 小样本一年随访研究 [J]. *中华医学超声杂志 (电子版)*, 2020, 17(5): 416-420. DOI: 10. 3877/cma. j. issn. 1672-6448. 2020. 05. 005.
- [153] 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. DOI: 10. 1093/europace/euv302.
- [154] Jiang T, Huang B, Huo S, et al. Endocardial radiofrequency ablation vs. septal myectomy in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis[J]. *Front Surg*, 2022, 9: 859205. DOI: 10. 3389/fsurg. 2022. 859205.
- [155] 贾玉和, 林瑶, 刘俊, 等. 在心内三维超声指导下经皮心内膜室间隔射频消融术治疗肥厚型梗阻性心肌病合并晕厥的临床应用研究 [J]. *中国循环杂志*, 2020, 35(7): 638-644. DOI: 10. 3969/j. issn. 1000-3614. 2020. 07. 003.
- [156] Nguyen A, Schaff HV. Surgical myectomy: subaortic, midventricular, and apical[J]. *Cardiol Clin*, 2019, 37(1): 95-104. DOI: 10. 1016/j. ccl. 2018. 08. 006.
- [157] Borisov KV. Surgery of hypertrophic obstructive cardiomyopathy in patients with severe hypertrophy, myocardial fibrosis, and ventricular tachycardia[J]. *Ann Thorac Surg*, 2018, 106(1): 30-37. DOI: 10. 1016/j. athoracsur. 2018. 02. 017.
- [158] Vanstraelen S, Vandenbrande J, Yilmaz A. Video-assisted thoracoscopic transaortic myectomy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy[J]. *Ann Thorac Surg*, 2021, 111(3): e217-e218. DOI: 10. 1016/j. athoracsur. 2020. 07. 054.
- [159] 唐亚捷, 刘健, 陈钊, 等. 胸腔镜下经二尖瓣入路心肌切除术治疗肥厚型梗阻性心肌病的早期效果 [J]. *中华胸心血管外科杂志*, 2020, 36(8): 472-477. DOI: 10. 3760/cma. j. cn112434-2200212-00036.
- [160] C J AK, Marc Gillinov A, Smedira NG, et al. Robotic trans-mitral septal myectomy and papillary muscle reorientation for HOCM combined with or without mitral valve repair: technical aspects - how we do it[J]. *J Card Surg*, 2020, 35(11): 3120-3124. DOI: 10. 1111/jocs. 14919.
- [161] Hang D, Schaff HV, Ommen SR, et al. Combined transaortic and transapical approach to septal myectomy in patients with complex

- hypertrophic cardiomyopathy[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2018, 155(5): 2096-2102. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2017.10.054.
- [162] Liu Y, Song Y, Gao G, et al. Outcomes of an extended Morrow procedure without a concomitant mitral valve procedure for hypertrophic obstructive cardiomyopathy[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 29031. DOI: 10.1038/srep29031.
- [163] Hong JH, Schaff HV, Nishimura RA, et al. Mitral regurgitation in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy: implications for concomitant valve procedures[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 68(14): 1497-1504. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.07.735.
- [164] Ferrazzi P, Spirito P, Iacovoni A, et al. Transaortic chordal cutting: mitral valve repair for obstructive hypertrophic cardiomyopathy with mild septal hypertrophy[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 66(15): 1687-1696. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.07.069.
- [165] Basso C, Thiene G, Mackey-Bojack S, et al. Myocardial bridging, a frequent component of the hypertrophic cardiomyopathy phenotype, lacks systematic association with sudden cardiac death[J]. *Eur Heart J*, 2009, 30(13): 1627-1634. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp121.
- [166] Wang S, Wang S, Lai Y, et al. Midterm results of different treatment methods for myocardial bridging in patients after septal myectomy[J]. *J Card Surg*, 2021, 36(2): 501-508. DOI: 10.1111/jocs.15226.
- [167] Seco M, Lau JC, Medi C, et al. Atrial fibrillation management during septal myectomy for hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review[J]. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*, 2022, 30(1): 98-107. DOI: 10.1177/02184923211042136.
- [168] Rastegar H, Boll G, Rowin EJ, et al. Results of surgical septal myectomy for obstructive hypertrophic cardiomyopathy: the Tufts experience[J]. *Ann Cardiothorac Surg*, 2017, 6(4): 353-363. DOI: 10.21037/acs.2017.07.07.
- [169] Cho YH, Quintana E, Schaff HV, et al. Residual and recurrent gradients after septal myectomy for hypertrophic cardiomyopathy-mechanisms of obstruction and outcomes of reoperation[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2014, 148(3): 909-915; discussion 915-916. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2014.05.028.
- [170] 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. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000849.
- [171] Hodges K, Rivas CG, Aguilera J, et al. Surgical management of left ventricular outflow tract obstruction in a specialized hypertrophic obstructive cardiomyopathy center[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2019, 157(6): 2289-2299. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2018.11.148.
- [172] Wang S, Luo M, Sun H, et al. A retrospective clinical study of transaortic extended septal myectomy for obstructive hypertrophic cardiomyopathy in China[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2013, 43(3): 534-540. DOI: 10.1093/ejcts/ezs332.
- [173] Megevand A, Ingles J, Richmond DR, et al. Long-term follow-up of patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy treated with dual-chamber pacing[J]. *Am J Cardiol*, 2005, 95(8): 991-993. DOI: 10.1016/j.amjcard.2004.12.045.
- [174] Tendra M, Wycisk A, Schneeweiss A, et al. Effect of sotalol on arrhythmias and exercise tolerance in patients with hypertrophic cardiomyopathy[J]. *Cardiology*, 1993, 82(5): 335-342. DOI: 10.1159/000175883.
- [175] Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 70(6): 776-803. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.04.025.
- [176] Marstrand P, Han L, Day SM, et al. Hypertrophic cardiomyopathy with left ventricular systolic dysfunction: insights from the SHaRe registry[J]. *Circulation*, 2020, 141(17): 1371-1383. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044366.
- [177] 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组, 中国医师协会心力衰竭专业委员会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018[J]. *中华心血管病杂志*, 2018, 46(10): 760-789. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2018.10.004.
- [178] Guo WQ, Li L. Angiotensin converting enzyme inhibitors for heart failure with reduced ejection fraction or left ventricular dysfunction: a complementary network meta-analyses[J]. *Int J Cardiol*, 2016, 214: 10-12. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.03.173.
- [179] Konstam MA, Neaton JD, Dickstein K, et al. Effects of high-dose versus low-dose losartan on clinical outcomes in patients with heart failure (HEAAL study): a randomised, double-blind trial[J]. *Lancet*, 2009, 374(9704): 1840-1848. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61913-9.
- [180] McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(11): 993-1004. DOI: 10.1056/NEJMoa1409077.
- [181] Hernandez AF, Mi X, Hammill BG, et al. Associations between aldosterone antagonist therapy and risks of mortality and readmission among patients with heart failure and reduced ejection fraction[J]. *JAMA*, 2012, 308(20): 2097-2107. DOI: 10.1001/jama.2012.14795.
- [182] Maddox TM, Januzzi JL Jr, Allen LA, et al. 2021 update to the 2017 ACC expert consensus decision pathway for optimization of heart failure treatment: answers to 10 pivotal issues about heart failure with reduced ejection fraction: a report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2021, 77(6): 772-810. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.11.022.
- [183] Olivetto I, Cecchi F, Casey SA, et al. Impact of atrial fibrillation on the clinical course of hypertrophic cardiomyopathy[J]. *Circulation*, 2001, 104(21): 2517-2524. DOI: 10.1161/hc4601.097997.
- [184] van Velzen HG, Theuns DA, Yap SC, et al. Incidence of device-detected atrial fibrillation and long-term outcomes in patients with hypertrophic cardiomyopathy[J]. *Am J Cardiol*, 2017, 119(1): 100-105. DOI: 10.1016/j.amjcard.2016.08.092.
- [185] Tian T, Wang Y, Sun K, et al. Clinical profile and prognostic significance of atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy[J]. *Cardiology*, 2013, 126(4): 258-264. DOI: 10.1159/000354953.
- [186] 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. DOI: 10.1136/heartjnl-2013-304276.
- [187] Page RL, Joglar JA, Caldwell MA, et al. 2015 ACC/AHA/HRS guideline for the management of adult patients with supraventricular tachycardia: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society[J]. *J Am Coll Cardiol*,

- 2016, 67(13): e27-e115. DOI: 10. 1016/j. jacc. 2015. 08. 856.
- [188] 心脏病抗凝治疗中国专家共识专家组. 心脏病抗凝治疗中国专家共识[J]. 中国循环杂志, 2021, 36(12): 1148-1157. DOI: 10. 3969/j. issn. 1000-3614. 2021. 12. 002.
- [189] Guttman OP, Pavlou M, O'Mahony C, et al. Prediction of thromboembolic risk in patients with hypertrophic cardiomyopathy (HCM Risk-CVA)[J]. *Eur J Heart Fail*, 2015, 17(8): 837-845. DOI: 10. 1002/ehf. 316.
- [190] Miller C, Maron MS, Estes NAM III, et al. Safety, side effects and relative efficacy of medications for rhythm control of atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy[J]. *Am J Cardiol*, 2019, 123(11): 1859-1862. DOI: 10. 1016/j. amjcard. 2019. 02. 051.
- [191] Adler A, Fourey D, Weissler-Snir A, et al. Safety of outpatient initiation of disopyramide for obstructive hypertrophic cardiomyopathy patients[J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6(6): e005152. DOI: 10. 1161/JAHA. 116. 005152.
- [192] Zhao DS, Shen Y, Zhang Q, et al. Outcomes of catheter ablation of atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis[J]. *Europace*, 2016, 18(4): 508-520. DOI: 10. 1093/europace/euv339.
- [193] Roberts R, Sigwart U. Current concepts of the pathogenesis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy[J]. *Circulation*, 2005, 112(2): 293-296. DOI: 10. 1161/01. CIR. 0000146788. 30724. 0A.
- [194] Connolly SJ, Dorian P, Roberts RS, et al. Comparison of beta-blockers, amiodarone plus beta-blockers, or sotalol for prevention of shocks from implantable cardioverter defibrillators: the OPTIC Study: a randomized trial[J]. *JAMA*, 2006, 295(2): 165-171. DOI: 10. 1001/jama. 295. 2. 165.
- [195] Gao D, Van Herendaal H, Alshengeiti L, et al. Mexiletine as an adjunctive therapy to amiodarone reduces the frequency of ventricular tachyarrhythmia events in patients with an implantable defibrillator[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2013, 62(2): 199-204. DOI: 10. 1097/FJC. 0b013e31829651fe.
- [196] Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB, et al. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial[J]. *N Engl J Med*, 1991, 324(12): 781-788. DOI: 10. 1056/NEJM199103213241201.
- [197] 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. DOI: 10. 1001/jamacardio. 2019. 1391.
- [198] Vriesendorp PA, Schinkel AF, Van Cleemput J, et al. Implantable cardioverter-defibrillators in hypertrophic cardiomyopathy: patient outcomes, rate of appropriate and inappropriate interventions, and complications[J]. *Am Heart J*, 2013, 166(3): 496-502. DOI: 10. 1016/j. ahj. 2013. 06. 009.
- [199] Link MS, Bockstall K, Weinstock J, et al. Ventricular tachyarrhythmias in patients with hypertrophic cardiomyopathy and defibrillators: triggers, treatment, and implications[J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2017, 28(5): 531-537. DOI: 10. 1111/jce. 13194.
- [200] Wilkoff BL, Fauchier L, Stiles MK, et al. 2015 HRS/EHRA/APHS/SOLAECE expert consensus statement on optimal implantable cardioverter-defibrillator programming and testing[J]. *Europace*, 2017, 19(4): 580. DOI: 10. 1093/europace/euw260.
- [201] 中华医学会心电生理和起搏分会, 中国医师协会心律学专业委员会. 2020 室性心律失常中国专家共识 (2016 共识升级版)[J]. *中华心律失常学杂志*, 2020, 24(3): 188-258. DOI: 10. 3760/cma. j. cn. 113859-20200509-00116.
- [202] Moss AJ, Schuger C, Beck CA, et al. Reduction in inappropriate therapy and mortality through ICD programming[J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(24): 2275-2283. DOI: 10. 1056/NEJMoa1211107.
- [203] Santangeli P, Muser D, Maeda S, et al. Comparative effectiveness of antiarrhythmic drugs and catheter ablation for the prevention of recurrent ventricular tachycardia in patients with implantable cardioverter-defibrillators: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Heart Rhythm*, 2016, 13(7): 1552-1559. DOI: 10. 1016/j. hrthm. 2016. 03. 004.
- [204] 中华医学会心电生理和起搏分会, 中国医师协会心律学专业委员会. 植入型心律转复除颤器临床应用中国专家共识 (2021)[J]. *中华心律失常学杂志*, 2021, 25(4): 280-299. DOI: 10. 3760/cma. j. cn. 113859-20210315-00054.
- [205] 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. DOI: 10. 1016/j. jcmg. 2016. 02. 031.
- [206] Zuñiga Cisneros J, Stehlik J, Selzman CH, et al. Outcomes in patients with hypertrophic cardiomyopathy awaiting heart transplantation[J]. *Circ Heart Fail*, 2018, 11(3): e004378. DOI: 10. 1161/CIRCHEARTFAILURE. 117. 004378.
- [207] 黄洁, 廖中凯, 宋云虎, 等. 不同原发病因的心力衰竭患者接受心脏移植术后生存差异分析[J]. *中国循环杂志*, 2017, 32(z1): 121.
- [208] Magri D, Limongelli G, Re F, et al. Cardiopulmonary exercise test and sudden cardiac death risk in hypertrophic cardiomyopathy[J]. *Heart*, 2016, 102(8): 602-609. DOI: 10. 1136/heartjnl-2015-308453.
- [209] Yagi N, Seguchi O, Mochizuki H, et al. Implantation of ventricular assist devices in hypertrophic cardiomyopathy with left ventricular systolic dysfunction[J]. *ESC Heart Fail*, 2021, 8(6): 5513-5522. DOI: 10. 1002/ehf2. 13653.
- [210] Wasserstrum Y, Barbarova I, Lotan D, et al. Efficacy and safety of exercise rehabilitation in patients with hypertrophic cardiomyopathy[J]. *J Cardiol*, 2019, 74(5): 466-472. DOI: 10. 1016/j. jjcc. 2019. 04. 013.
- [211] Saberi S, Wheeler M, Bragg-Gresham 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. DOI: 10. 1001/jama. 2017. 2503.
- [212] Sweeting J, Ingles J, Timperio A, et al. Physical activity in hypertrophic cardiomyopathy: prevalence of inactivity and perceived barriers[J]. *Open Heart*, 2016, 3(2): e000484. DOI: 10. 1136/openhrt-2016-000484.
- [213] Lampert R, Olshansky B, Heidbuchel H, et al. Safety of sports for athletes with implantable cardioverter-defibrillators: long-term results of a prospective multinational registry[J]. *Circulation*, 2017, 135(23): 2310-2312. DOI: 10. 1161/CIRCULATIONAHA. 117. 027828.
- [214] Dejaard LA, Haland TF, Lie OH, et al. Vigorous exercise in patients with hypertrophic cardiomyopathy[J]. *Int J Cardiol*, 2018, 250: 157-163. DOI: 10. 1016/j. ijcard. 2017. 07. 015.
- [215] Klempfner R, Kamerman T, Schwammenthal E, et al. Efficacy of exercise training in symptomatic patients with hypertrophic cardiomyopathy: results of a structured exercise training program in a cardiac rehabilitation center[J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2015, 22(1):

- 13-19. DOI: 10. 1177/2047487313501277.
- [216] Visseren F, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice[J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2022, 29(1): 5-115. DOI: 10. 1093/eurjpc/zwab154.
- [217] Tafelmeier M, Baessler A, Wagner S, et al. Design of the SILICOFCM study: effect of sacubitril/valsartan vs lifestyle intervention on functional capacity in patients with hypertrophic cardiomyopathy[J]. *Clin Cardiol*, 2020, 43(5): 430-440. DOI: 10. 1002/clc. 23346.
- [218] Kansal MM, Mookadam F, Tajik AJ. Drink more, and eat less: advice in obstructive hypertrophic cardiomyopathy[J]. *Am J Cardiol*, 2010, 106(9): 1313-1316. DOI: 10. 1016/j. amjcard. 2010. 06. 061.
- [219] Paz R, Jortner R, Tunick PA, et al. The effect of the ingestion of ethanol on obstruction of the left ventricular outflow tract in hypertrophic cardiomyopathy[J]. *N Engl J Med*, 1996, 335(13): 938-941. DOI: 10. 1056/NEJM199609263351305.
- [220] Nerbass FB, Pedrosa RP, Danzi-Soares NJ, et al. Obstructive sleep apnea and hypertrophic cardiomyopathy: a common and potential harmful combination[J]. *Sleep Med Rev*, 2013, 17(3): 201-206. DOI: 10. 1016/j. smrv. 2012. 06. 006.
- [221] Tsutsui H, Isobe M, Ito H, et al. JCS 2017/JHFS 2017 guideline on diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure-digest version[J]. *Circ J*, 2019, 83(10): 2084-2184. DOI: 10. 1253/circj. CJ-19-0342.
- [222] D'Arcy JL, Manen O, Davenport ED, et al. Heart muscle disease management in aircrew[J]. *Heart*, 2019, 105(Suppl 1): s50-s56. DOI: 10. 1136/heartjnl-2018-313058.
- [223] Goland S, van Hagen IM, Elbaz-Greener G, et al. Pregnancy in women with hypertrophic cardiomyopathy: data from the European Society of Cardiology initiated Registry of Pregnancy and Cardiac disease (ROPAC)[J]. *Eur Heart J*, 2017, 38(35): 2683-2690. DOI: 10. 1093/eurheartj/ehx189.
- [224] Dominguez F, Sanz-Sánchez J, García-Pavía P, et al. Follow-up and prognosis of HCM[J]. *Glob Cardiol Sci Pract*, 2018, 2018(3): 33. DOI: 10. 21542/gcsp. 2018. 33.
- [225] 中国医师协会生殖医学专业委员会, 中国医师协会医学遗传医师分会. 单基因病胚胎着床前遗传学检测专家共识 [J]. *中华生殖与避孕杂志*, 2021, 41(6): 477-485. DOI: 10. 3760/cma. j. cn101441-20210118-00030.
- [226] Yan L, Huang L, Xu L, et al. Live births after simultaneous avoidance of monogenic diseases and chromosome abnormality by next-generation sequencing with linkage analyses[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2015, 112(52): 15964-15969. DOI: 10. 1073/pnas. 1523297113.
- [227] 《胚胎植入前遗传学诊断 / 筛查专家共识》编写组. 胚胎植入前遗传学诊断 / 筛查技术专家共识 [J]. *中华医学遗传学杂志*, 2018, 35(2): 151-155. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1003-9406. 2018. 02. 001.
- [228] Maron BJ, Nishimura RA, Maron MS. Shared decision-making in HCM[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2017, 14(3): 125-126. DOI: 10. 1038/nrcardio. 2017. 6.
- [229] Pelliccia F, Alfieri O, Calabrò P, et al. Multidisciplinary evaluation and management of obstructive hypertrophic cardiomyopathy in 2020: towards the HCM heart team[J]. *Int J Cardiol*, 2020, 304: 86-92. DOI: 10. 1016/j. ijcard. 2020. 01. 021.
- [230] Wijnker P, van der Velden J. Mutation-specific pathology and treatment of hypertrophic cardiomyopathy in patients, mouse models and human engineered heart tissue[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2020, 1866(8): 165774. DOI: 10. 1016/j. bbadis. 2020. 165774.
- [231] Fumagalli C, Maurizi N, Day SM, et al. Association of obesity with adverse long-term outcomes in hypertrophic cardiomyopathy[J]. *JAMA Cardiol*, 2020, 5(1): 65-72. DOI: 10. 1001/jamacardio. 2019. 4268.
- [232] Tini G, Autore C, Musumeci B. The many faces of arterial hypertension in hypertrophic cardiomyopathy and its phenocopies: bystander, consequence, modifier[J]. *High Blood Press Cardiovasc Prev*, 2021, 28(4): 327-329. DOI: 10. 1007/s40292-021-00458-6.
- [233] Vecchiarelli E, Bentley RF. Exercising caution: is there a role for exercise testing in the hypertrophic cardiomyopathy population?[J]. *J Physiol*, 2019, 597(7): 1789-1790. DOI: 10. 1113/JP277778.

(收稿日期: 2022-12-08)

(编辑: 汪碧蓉)