

肥厚型心肌病最新研究进展

路 旗¹, 李传方², 甘立军^{2*}

¹济宁医学院临床医学院, 山东 济宁

²济宁医学院附属医院心血管内科, 山东 济宁

收稿日期: 2023年1月16日; 录用日期: 2023年2月11日; 发布日期: 2023年2月21日

摘 要

肥厚型心肌病(hypertrophic cardiomyopathy, HCM)是目前最常见的遗传性心脏病之一,也是青少年和运动员猝死的主要原因之一。它以左心室壁肥厚和室间隔不对称性肥厚为主要特征,亦可表现为心尖肥厚,并且根据肥厚的严重程度,HCM患者可出现左室流出道梗阻(LVOTO)、舒张功能障碍、心房颤动和心力衰竭等表现。近年来随着基因分子等技术的发展,人们对于HCM的认识有了明显提高,笔者现就肥厚型心肌病的最新研究进展予以综述。

关键词

肥厚型心肌病, 基因突变, 临床特征, 诊断, 治疗

Recent Advances in Hypertrophic Cardiomyopathy

Qi Lu¹, Chuanfang Li², Lijun Gan^{2*}

¹Clinical Medicine College, Jining Medical University, Jining Shandong

²Department of Cardiovascular Medicine, Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining Shandong

Received: Jan. 16th, 2023; accepted: Feb. 11th, 2023; published: Feb. 21st, 2023

Abstract

Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is one of the most common hereditary heart diseases, and is one of the main causes of sudden death in adolescents and athletes. It is mainly characterized by left ventricular wall hypertrophy and asymmetrical ventricular septum hypertrophy, as well as apex hypertrophy, and depending on the severity of hypertrophy, HCM patients may present with left ventricular outflow tract obstruction (LVOTO), diastolic dysfunction, atrial fibrillation, and

*通讯作者。

文章引用: 路旗, 李传方, 甘立军. 肥厚型心肌病最新研究进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(2): 2397-2402.

DOI: 10.12677/acm.2023.132337

heart failure. In recent years, with the development of gene and molecular technology, people's understanding of HCM has been improved significantly. This article reviews the latest research progress of hypertrophic cardiomyopathy.

Keywords

Hypertrophic Cardiomyopathy, Gene Mutation, Clinical Manifestations, Diagnosis, Treatment

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

肥厚型心肌病(hypertrophic cardiomyopathy, HCM)是一种遗传异质性的心肌疾病,具有多种自然史和临床表现, HCM 自 Braunwald 在 20 世纪 60 年代首次临床描述以来,至今已有 60 余年的历史,从婴幼儿到老年人,几乎在生命的每个阶段,它被诊断出的频率都在增加[1]。近年来随着 HCM 发病率的逐年升高,心血管专科医师对于肥厚型心肌病越来越重视,国内外对其的认识更为深入和广泛[2]。

2. 肥厚型心肌病的流行病学

肥厚型心肌病(HCM)是最常见的心血管遗传性疾病,根据超声心动图筛查研究,每 500 人中至少有 1 人患有该病,心脏成像和基因检测的最新进展表明,每 200 人中将有 1 人受到影响或有遗传倾向[3]。最近的一项多中心研究登记纳入了来自 8 个 HCM 中心 4591 名患者的纵向数据,在中位随访 2.9 年期间,分别有 22%和 20%的患者出现心力衰竭和心房颤动,6%的患者经历了猝死的复合终点;在另一个高度筛选的队列中,报告了 HCM 患者的年死亡率为 3%~6% [4]。HCM 基于种族的临床差异很少,但可以确定种族之间与基因检测和使用植入式心律转复除颤器相关的健康差异,一项对澳大利亚多民族 HCM 患者健康差异的研究发现,以欧洲组为对照,东亚患者的体重指数较低(29 比 25 kg/m²);南亚患者的房颤患病率较低(10%比 31%);东亚患者更容易出现心尖肥大(23%比 6%);中东和北非患者更可能出现左心室流出道梗阻(46%比 34%);东亚人较少接受基因检测(55%对 85%)或植入式心脏复律除颤器(19%对 36%),而中东、北非和南亚的基因突变率最高(27%和 21%) [5]。HCM 对两性都有影响,然而女性患者通常年龄较大,病情更严重,生存率更差[6]。

3. 肥厚型心肌病的病理生理及发病机制

根据既往研究表明, HCM 患者最重要的病理生理现象是左心室流出道梗阻(Left ventricular outflow tract obstruction, LVOTO),左心室流出道梗阻定义为静息状态或激发状态下大于或等于 30 毫米汞柱的最大左心室梯度,此外在显微镜下可见心肌细胞肥大和肌纤维束紊乱,间质结缔组织增多等表现[7]。

目前研究已经证实 HCM 的发病与遗传有关,它被认为是一种常染色体显性遗传疾病,具有不完全的外显率[8]。HCM 通常被描述为肌节疾病,几乎所有肌节蛋白中都检测到致病性变体,这些蛋白负责产生心肌细胞收缩的分子力,主要是 MYBPC3 和 MYH7 基因编码的蛋白,其他基因包括 TNNT2、TNNI3、TPM1、MYL2、MYL3 和 ACTC1 等[9]。在已知的 HCM 基因中, MYH7 是最常见的肥厚型心肌病致病基因,并且大多数致病性变体主要是错义突变,导致非同义氨基酸替换,相比之下, MYBPC3 中的大多数变体是无义突变,由移码、剪接、插入或缺失引起,导致过早出现终止密码子和截短蛋白质[10]。

目前越来越多的研究证据支持 Ca^{2+} 和 Na^{2+} 稳态在 HCM 发病机制中的作用, 但其导致心肌肥厚的具体机制尚不明确[11]。迄今为止, 已有 1500 多个基因突变与 HCM 相关, 但由于个体突变的罕见性, 现有的临床数据不足以支持有意义的基因型 - 表型相关性, 因此对于大多数 HCM 患者来说, 阳性基因检测无法预测疾病的临床病程或并发症的风险, 包括心源性猝死和心力衰竭, 此外, 大约 5% 的 HCM 患者在同一基因或不同基因中有两个或两个以上的突变, 这些复合或双杂合基因型通常与特别严重的疾病进展相关[12]。

近年来高通量测序技术(High-throughput sequencing, HTS)已成为心肌病临床研究的一部分, 并在临床指南中得到认可, 最近有报道使用 HTS 发现了更高比例的复杂基因型, 如复合杂合子、双杂合子患者和纯合子患者[13]。有研究者发现 HCM 患者中部分基因突变存在表型差异, 如 ANK2 变异与更严重的肥厚相关, SCN5A 变异与更高比例的梗阻和左房扩大相关, PLN 变异与更高的室性心律失常风险相关, 这些发现可能对患者未来的风险分层有临床意义[14]。在很大一部分病例中, 肥厚型心肌病的遗传原因仍然无法解释, 功能性和全基因组关联研究(GWAS)过去曾发现 FHOD3 基因表达可能与心肌肥厚发生有关, 但尚未报道与 HCM 明显相关的致病性变体[15]。最近 Ochoa 等人研究证明 FHOD3 是 HCM 中一个新的致病基因, 致病性突变约占 HCM 病例的 1% 至 2%, 其患病率与其他二级肌节蛋白基因中描述的患病率相似, 相关表型和心血管事件发生率与未经选择的 HCM 患者队列相似[16]。最近有研究报道部分 microRNA 与心肌肥厚和心肌纤维化的发生有关, 但其具体机制尚不明确, microRNA 是一种小的非编码短 RNA, 通过直接靶向 mRNA 进行降解或翻译抑制来调节基因表达, 因此可将 microRNA 作为肥厚型心肌病一种新的生物标志物[17]。

4. 肥厚型心肌病的临床特征

肥厚型心肌病患者的临床症状存在差异性, 一些患者可长期无症状或有轻度症状, 而有些患者首发症状就是猝死[18]。儿童或青年期确诊的 HCM 患者症状较多、预后较差, 症状与左心室流出道梗阻、心功能受损、心律失常等有关, 主要包括劳力性呼吸困难、胸痛、心悸、晕厥或者先兆晕厥等表现[19]。HCM 患者常见的体征是在心尖和左胸骨边缘之间听到收缩期喷射样杂音, 其强度随着降低前负荷或后负荷的动作而增加, 并且左心室梗阻的患者通常伴有心尖和腋窝二尖瓣返流杂音[20]。心房颤动是 HCM 患者最常见的心律失常, 并发率在 20% 到 30% 之间, 心力衰竭是 HCM 患者晚期常见的并发症, 有研究数据显示, 40 岁之前诊断为 HCM 的患者在 60 岁之前患房颤的几率为 62%, 患心力衰竭的几率为 47%, 并且房颤和心力衰竭的合并与 HCM 患者死亡率的增加有关[21]。

5. 肥厚型心肌病的诊断

欧美医学界十余年前就开始着手规范 HCM 的诊断和治疗。根据近年来的研究, 目前 HCM 的诊断方法主要有以下几种:

在诊断肥厚型心肌病(HCM)患者时, 心电图仍然是不可替代的第一步。其异常心电图包括左心室肥厚、病理性 Q 波、T 波改变等, 大多出现在疾病的早期, 敏感性高, 特异性差, 此外在某些情况下, 特定的电异常能将 HCM 与心脏淀粉样变性等疾病区分开来[22]。

超声心动图是确诊 HCM 的重要手段, 超声心动图具有特异性, 但不如心电图敏感, 根据超声心动图检查结果可以将 HCM 分为肥厚型梗阻性心肌病、肥厚型非梗阻性心肌病和隐匿性梗阻性心肌病[19]。典型的超声心动图表现为左室壁肥厚, 不对称的室间隔肥大, 伴有二尖瓣叶收缩前运动和继发性二尖瓣返流[23]。

心脏磁共振(CMR)是一种具有出色空间分辨率的成像技术, 可精确测量左室壁厚度和室间隔厚度,

并可以检测心尖动脉瘤和血栓等异常[24]。最近有研究表明,在肌节基因突变阳性患者中,CMR 检测到的心肌隐窝可能代表了 HCM 的一个细微特征[25]。研究表明晚期钆强化(LGE)可以显示心肌纤维化的存在和程度, LGE 存在于大约三分之二的 HCM 患者中,通常在肥厚区域呈斑块状分布,并与局部室壁运动异常有关[26]。心内膜心肌活检作为诊断 HCM 的“金标准”,可见心肌细胞肥大、排列紊乱、局限性或弥散性间质纤维化,但因其为有创检查,目前临床应用较少[27]。

近年来基因分子技术的快速发展,使基因诊断有望成为新的诊断方法。HCM 的基因诊断能够准确识别临床前变异携带者(基因型阳性/表型阴性),从而保证临床评估和监测,基因型阴性的高危人群不再需要常规心电图和超声心动图检查,但是有约 50%的 HCM(基因型阴性)患者,通过临床基因检测未能识别致病变异,可能是由于存在未发现的遗传病因或潜在的体细胞变异[8]。因此,基因诊断技术需要更进一步的研究。

6. 肥厚型心肌病的治疗

在 2020 年美国心脏协会/美国心脏病学会(AHA/ACC)肥厚型心肌病患者诊断和治疗的指南中,强调了治疗 HCM 患者要判断是阻塞性还是非阻塞性,以及是否存在心房颤动、室性心律失常和心力衰竭等[28]。

根据大多数共识表明,有症状的 LVOTO 的 HCM 患者治疗首选使用 β 受体阻滞剂治疗,如果 β 受体阻滞剂不能耐受或无效,则可以使用双金字塔胺、维拉帕米或地尔硫卓等,此外对于药物治疗无效的患者,可考虑侵入性治疗,其中包括外科中隔脊髓切除术,或基于导管的经皮酒精中隔消融术;无 LVOTO 的 HCM 患者占有 HCM 患者的三分之一,这类患者大部分只有轻微心力衰竭症状或无症状,预后总体良好,只有极少数患者进展到终末期心力衰竭,心脏移植是这少数患者的最终选择[23] [29]。所有 HCM 合并 AF 患者均建议使用口服抗凝剂,因为这类患者血栓栓塞发生率高达 30% [30]。

遗传学、分子机制和病理生理学的研究新进展促进了 HCM 新型疗法的开发。在过去的十年中,已经开发了几种策略来消除 HCM 患者的遗传缺陷,包括外显子跳过、等位基因特异性沉默、基因组编辑、靶向治疗、剪接体介导的 RNA 反式剪接和基因置换等[31]。例如, Gedicke 等[32]研究,证明在 HCM 小鼠模型中通过病毒介导反义寡核苷酸转移诱导突变的 MYBPC3 第 6 外显子跳过的可行性,并且证实了这种方法可以改善心功能不全,减轻左心室肥厚。此外,通过 RNA 干扰实现等位基因特异性沉默已被证明是治疗常染色体显性遗传疾病的一种疗法[33]。据报道,循环 microRNA 表达水平的改变与肥厚型心肌病发病有关,应诱导 microRNA 过度表达被证明可诱导心肌细胞肥大,然而 microRNA 水平的调节是否足以逆转 HCM 表型仍有待确定[34]。小分子肌球蛋白 ATP 酶抑制剂(MYK-461)作为一种新兴的靶向疗法成为近年来研究热点,经研究证明,在 HCM 小鼠中口服该抑制剂可减少和预防 HCM 病理的发展,包括左心室肥厚、心肌细胞紊乱和心肌纤维化等[35]。尽管出现了许多新型疗法,但这些疗法大多处在发展阶段,未来需要更多研究去证实。

7. 预后及展望

近年来尽管人们对 HCM 的发病机制、诊断和治疗取得了许多新进展,这使 HCM 患者的预后得到了明显改善,但相较于其他类型心肌病预后仍较差。左室流出道梗阻、右心房肥大等因素均可以影响肥厚型心肌病患者的预后,但是这些影响因素的作用机制尚不明确[36]。未来随着人们不断的研究,生物技术的发展,相信终会根治 HCM 这一疾病。

基金项目

济宁市重点研发计划项目(2020JKNS006)。

参考文献

- [1] Maron, B.J., Desai, M.Y., Nishimura, R.A., *et al.* (2022) Management of Hypertrophic Cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review. *Journal of the American College of Cardiology*, **79**, 390-414. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.11.021>
- [2] Batzner, A. and Seggewiß, H. (2020) Hypertrophe Kardiomyopathie [Hypertrophic Cardiomyopathy]. *Herz*, **45**, 233-242. <https://doi.org/10.1007/s00059-020-04899-y>
- [3] Semsarian, C., Ingles, J., Maron, M.S., *et al.* (2015) New Perspectives on the Prevalence of Hypertrophic Cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*, **65**, 1249-1254. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.01.019>
- [4] Younger, J., Lo, A., McCormack, L., *et al.* (2020) Hypertrophic Cardiomyopathy: Challenging the Status Quo? *Heart, Lung and Circulation*, **29**, 556-565. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2019.12.005>
- [5] Butters, A., Semsarian, C.R., Bagnall, R.D., *et al.* (2021) Clinical Profile and Health Disparities in a Multiethnic Cohort of Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation: Heart Failure*, **14**, e007537. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.007537>
- [6] Geske, J.B., Ong, K.C., Siontis, K.C., *et al.* (2017) Women with Hypertrophic Cardiomyopathy Have Worse Survival. *European Heart Journal*, **38**, 3434-3440. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx527>
- [7] Teekakirikul, P., Padera, R.F., Seidman, J.G. and Seidman, C.E. (2012) Hypertrophic Cardiomyopathy: Translating Cellular Cross Talk into Therapeutics. *Journal of Cell Biology*, **199**, 417-421. <https://doi.org/10.1083/jcb.201207033>
- [8] Teekakirikul, P., Zhu, W., Huang, H.C. and Fung, E. (2019) Hypertrophic Cardiomyopathy: An Overview of Genetics and Management. *Biomolecules*, **9**, Article No. 878. <https://doi.org/10.3390/biom9120878>
- [9] Goldspink, P.H., Warren, C.M., Kitajewski, J., Wolska, B.M. and Solaro, R.J. (2021) A Perspective on Personalized Therapies in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, **77**, 317-322. <https://doi.org/10.1097/FJC.0000000000000968>
- [10] Ito, K., Patel, P.N., Gorham, J.M., *et al.* (2017) Identification of Pathogenic Gene Mutations in *LMNA* and *MYBPC3* That Alter RNA Splicing. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **114**, 7689-7694. <https://doi.org/10.1073/pnas.1707741114>
- [11] Coppini, R., Ferrantini, C., Mugelli, A., Poggesi, C. and Cerbai, E. (2018) Altered Ca²⁺ and Na⁺ Homeostasis in Human Hypertrophic Cardiomyopathy: Implications for Arrhythmogenesis. *Frontiers in Physiology*, **9**, Article 1391. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01391>
- [12] Marian, A.J. and Braunwald, E. (2017) Hypertrophic Cardiomyopathy: Genetics, Pathogenesis, Clinical Manifestations, Diagnosis, and Therapy. *Circulation Research*, **121**, 749-770. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.311059>
- [13] Sabater-Molina, M., Pérez-Sánchez, I., Hernández del Rincón, J.P. and Gimeno, J.R. (2017) Genetics of Hypertrophic Cardiomyopathy: A Review of Current State. *Clinical Genetics*, **93**, 3-14. <https://doi.org/10.1111/cge.13027>
- [14] Walsh, R., Thomson, K.L., Ware, J.S., *et al.* (2017) Reassessment of Mendelian Gene Pathogenicity Using 7,855 Cardiomyopathy Cases and 60,706 Reference Samples. *Genetics in Medicine*, **19**, 192-203. <https://doi.org/10.1038/gim.2016.90>
- [15] Wooten, E.C., Hebl, V.B., Wolf, M.J., *et al.* (2013) Formin Homology 2 Domain Containing 3 Variants Associated with Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation: Cardiovascular Genetics*, **6**, 10-18. <https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.112.965277>
- [16] Ochoa, J.P., Sabater-Molina, M., García-Pinilla, J.M., *et al.* (2018) Formin Homology 2 Domain Containing 3 (FHOD3) Is a Genetic Basis for Hypertrophic Cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*, **72**, 2457-2467. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.10.001>
- [17] Angelopoulos, A., Oikonomou, E., Vogiatzi, G., *et al.* (2021) MicroRNAs as Biomarkers in Hypertrophic Cardiomyopathy: Current State of the Art. *Current Medicinal Chemistry*, **28**, 7400-7412. <https://doi.org/10.2174/0929867328666210405122703>
- [18] Lioncino, M., Monda, E., Verrillo, F., *et al.* (2022) Hypertrophic Cardiomyopathy in RASopathies: Diagnosis, Clinical Characteristics, Prognostic Implications, and Management. *Heart Failure Clinics*, **18**, 19-29. <https://doi.org/10.1016/j.hfc.2021.07.004>
- [19] 邹玉宝, 宋雷. 中国成人肥厚型心肌病诊断与治疗指南解读[J]. 中国循环杂志, 2018, 33(S2): 68-73.
- [20] Veselka, J., Anavekar, N.S. and Charron, P. (2017) Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy. *Lancet*, **389**, 1253-1267. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31321-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31321-6)
- [21] Chrispin, J. and Marine, J.E. (2021) Atrial Fibrillation and Hypertrophic Cardiomyopathy: More Progress Needed. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, **32**, 667-668. <https://doi.org/10.1111/jce.14874>

- [22] Finocchiaro, G., Sheikh, N., Biagini, E., *et al.* (2020) The Electrocardiogram in the Diagnosis and Management of Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy. *Heart Rhythm*, **17**, 142-151. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2019.07.019>
- [23] Medical Masterclass Contributors and Firth, J. (2019) Cardiology: Hypertrophic Cardiomyopathy. *Clinical Medicine Journal*, **19**, 61-63. <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.19-1-61>
- [24] Makavos, G., Kairis, C., Tselegkidi, M.-E., *et al.* (2019) Hypertrophic Cardiomyopathy: An Updated Review on Diagnosis, Prognosis, and Treatment. *Heart Failure Reviews*, **24**, 439-459. <https://doi.org/10.1007/s10741-019-09775-4>
- [25] Maron, M.S., Rowin, E.J., Lin, D., *et al.* (2012) Prevalence and Clinical Profile of Myocardial Crypts in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation: Cardiovascular Imaging*, **5**, 441-447. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.112.972760>
- [26] Rudolph, A., Abdel-Aty, H., Bohl, S., *et al.* (2009) Noninvasive Detection of Fibrosis Applying Contrast-Enhanced Cardiac Magnetic Resonance in Different Forms of Left Ventricular Hypertrophy Relation to Remodeling. *Journal of the American College of Cardiology*, **53**, 284-291. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.08.064>
- [27] 葛均波, 徐永健, 王辰. 内科学[M]. 第9版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 265.
- [28] Ommen, S.R., Mital, S., Burke, M.A., *et al.* (2020) 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. *Circulation*, **142**, e533-e557. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000945>
- [29] Nishimura, R.A., Seggewiss, H. and Schaff, H.V. (2017) Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy: Surgical Myectomy and Septal Ablation. *Circulation Research*, **121**, 771-783. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.309348>
- [30] Elliott, P.M., Anastakis, A., Borger, M.A., *et al.* (2014) 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). *European Heart Journal*, **35**, 2733-2779. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu284>
- [31] Prondzynski, M., Mearini, G. and Carrier, L. (2019) Gene Therapy Strategies in the Treatment of Hypertrophic Cardiomyopathy. *Pflügers Archiv-European Journal of Physiology*, **471**, 807-815. <https://doi.org/10.1007/s00424-018-2173-5>
- [32] Geddicke-Hornung, C., Behrens-Gawlik, V., Reischmann, S., *et al.* (2013) Rescue of Cardiomyopathy through U7snRNA-Mediated Exon Skipping in *Myhpc3*-Targeted Knock-in Mice. *EMBO Molecular Medicine*, **5**, 1128-1145. <https://doi.org/10.1002/emmm.201202168>
- [33] Trochet, D., Prudhon, B., Beuvin, M., *et al.* (2018) Allele-Specific Silencing Therapy for Dynamin 2-Related Dominant Centronuclear Myopathy. *EMBO Molecular Medicine*, **10**, 239-253. <https://doi.org/10.15252/emmm.201707988>
- [34] Song, L., Su, M., Wang, S., *et al.* (2014) MiR-451 Is Decreased in Hypertrophic Cardiomyopathy and Regulates Autophagy by Targeting TSC1. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **18**, 2266-2274. <https://doi.org/10.1111/jcmm.12380>
- [35] Green, E.M., Wakimoto, H., Anderson, R.L., *et al.* (2016) A Small-Molecule Inhibitor of Sarcomere Contractility Suppresses Hypertrophic Cardiomyopathy in Mice. *Science*, **351**, 617-621. <https://doi.org/10.1126/science.aad3456>
- [36] 熊萍, 符祖丰, 钟一鸣. 肥厚型心肌病预后因素的研究进展[J]. 赣南医学院学报, 2020, 40(9): 886-890. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1001-5779.2020.09.005>