

梗阻性肥厚型心肌病运动耐量的研究进展*

原艺铭¹ 王静¹ 李若暄¹ 拓胜军¹ 刘丽文¹

[摘要] 运动耐量下降是梗阻性肥厚型心肌病(HOCM)的重要症状之一,是许多患者就诊时的主要临床表现,严重限制患者的日常活动,影响其生活质量,也是不良心血管事件的独立预测因素。探究运动耐量降低的影响因素,进行早期个体化干预和治疗,可显著改善此类患者的预后。本文综述 HOCM 运动耐量降低的指标、影响因素及改善方法。

[关键词] 梗阻性肥厚型心肌病;运动耐量;影响因素

DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2024.11.014

[中图分类号] R542.2 **[文献标志码]** A

Research progress on influencing factors of exercise capacity of hypertrophic obstructive cardiomyopathy

YUAN Yiming WANG Jing LI Ruoxuan TUO Shengjun LIU Liwen

(Department of Ultrasound, the First Affiliated Hospital of Air Force Medical University, Xijing Hospital; Hypertrophic Cardiomyopathy International Cooperation Center, the First Affiliated Hospital of Air Force Medical University, Xijing Hospital; Multidisciplinary Consultation Center of Hypertrophic Cardiomyopathy, Shaanxi Province; Multidisciplinary Clinic and Genetic Counseling Center of Hypertrophic Cardiomyopathy, Xijing Hospital, Xi'an, 710032, China)
Corresponding author: LIU Liwen, E-mail: liuliwen@fmmu.edu.cn

Abstract Decreased exercise tolerance is a significant symptom of obstructive hypertrophic cardiomyopathy (HOCM) and is often the primary complaint of many patients seeking medical consultation. It severely restricts their daily activities, significantly impacts quality of life, and serves as an independent predictor of adverse cardiovascular events. A comprehensive understanding of the factors contributing to reduced exercise tolerance in HOCM, along with the implementation early personalized interventions and treatments, can significantly improve patient prognosis. This article reviews the specific factors that influence reduced exercise tolerance in HOCM.

Key words hypertrophic obstructive cardiomyopathy; exercise tolerance; influencing factors

肥厚型心肌病(hypertrophic cardiomyopathy, HCM)是最常见的遗传性心血管疾病,患病率为1/500~1/200,是青少年和运动员心脏性猝死的首要原因^[1-2]。梗阻性肥厚型心肌病(hypertrophic obstructive cardiomyopathy, HOCM)是HCM的重要类型,临床表现多样,常见症状包括运动耐量下降、劳力性呼吸困难、胸痛、胸闷及晕厥等^[1-2]。其中,运动耐量下降是HOCM的重要症状之一,是许多患者就诊时的主要临床表现,严重限制患者的日常活动,影响其生活质量,也是不良心血管事件

的独立预测因素^[1-4]。因此,评估HOCM的运动耐量及其影响因素对评估患者病情、预测不良心血管事件发生风险以及制定个体化的管理和干预策略具有重要的临床意义。本文将对HOCM运动耐量的评价指标、影响因素以及干预方法逐一综述,以期指导临床个体化治疗。

1 运动耐量的评价方法和指标

运动耐量是指身体所能达到或承受的最大运动^[5]。美国纽约心脏病学会(New York Heart Association, NYHA)心功能分级、6分钟步行试验(six-minute walk test, 6MWT)、心肺运动试验(cardiopulmonary exercise testing, CPET)和运动负荷超声心动图(exercise stress echocardiography, ESE)等均是临床评估运动耐量的常用方法^[5-7]。

NYHA心功能分级与6MWT的主要指标6分钟步行距离(six-minute walk distance, 6MWD)均可用于评估HOCM的心肺功能和运动耐量,可重复性高,安全性较好,且操作简单,患者执行度较

*基金项目:国家自然科学基金(No:82071932、82230065、82272009);陕西省重点研发计划(No:2022KW-32);军队装备重点课题(No:KJ20191A050284);空军军医大学凌云计划人才扶持计划(No:2020lyihllw)

¹解放军空军军医大学第一附属医院(西京医院)超声医学科 解放军空军军医大学第一附属医院(西京医院)肥厚型心肌病国际合作中心 陕西省肥厚型心肌病多学科会诊中心 西京医院肥厚型心肌病多学科诊治与遗传咨询中心(西安,710032)

通信作者:刘丽文, E-mail: liuliwen@fmmu.edu.cn

高,在临床上广泛应用^[6,8]。但是,NYHA 心功能分级是一种半定量的评估方法,侧重于患者主观感受,容易低估患者运动耐量下降的严重程度,6MWT 的结果也容易受到各种条件的影响,二者在客观性和准确性方面均存在一定缺陷^[6,8]。

CPET 是一种综合评估患者心肺整体功能和储备能力的检查方法,具有客观、无创、定量的优点^[9-11]。峰值摄氧量(peak oxygen uptake, pVO_2)是其核心指标,指人体在极量运动时的最大摄氧能力,是评估有氧运动能力的金标准,可用于评估 HOCM 的心肺功能并判断预后。然而,心肺运动试验耗时较长、操作较为复杂,对被试者要求较高,因此在 HOCM 患者中的推广应用受到限制^[11]。

ESE 是一种经运动增快心率、增加心脏负荷后,采用超声和心电图对受试者心血管生理及病理状态进行判断的检查方法^[5,12]。该方法更符合人体生理状态,可以揭示与运动相关的临床症状,并提供评估运动能力的客观指标,如代谢当量(metabolic equivalent, MET)、运动时间等^[5,12]。近年来,越来越多的研究证实 ESE 测得的 MET 在评估 HOCM 患者心肺运动能力中的重要作用,并且得到多个指南的推荐^[1-2]。然而,ESE 的开展对检查人员、受试者、仪器设备以及场地等方面有较高要求,限制了其在部分医院的推广应用。

2 HOCM 患者运动耐量的影响因素

2.1 人口学因素

研究表明,50 岁以上的 HOCM 患者中,女性 MET 降低显著高于男性,其导致运动耐量下降的风险是男性的近 5 倍,并与更高的死亡风险相关^[5]。年龄与人种也与 HOCM 运动耐量及预后相关^[3,5,13]。因此,临床上针对 HOCM 运动耐量进行的各项干预措施必须考虑性别、年龄、人种等人口学因素。

2.2 心脏病理生理学因素

2.2.1 左心室最大室壁厚度和左心室质量指数

多项研究表明,HOCM 患者的心肺功能及运动耐量下降与左心室最大室壁厚度和左心室质量指数的增加相关^[2,14]。这是因为心肌肥厚会限制心腔容积,导致心脏泵血功能减弱、心脏供血不足和心肌缺血等,进而导致患者运动耐量下降^[2,14]。因此,采取积极的治疗策略,减轻心肌肥厚程度,对提高 HOCM 患者运动耐量及降低不良心血管事件的发生风险具有重要意义。

2.2.2 左心室流出道梗阻 在静息状态或激发状态下,当左心室流出道压力阶差(left ventricular outflow tract gradient, LVOTG) ≥ 30 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa) 时,即定义为左心室流出道梗阻(left ventricular outflow tract obstruction, LVOTO)^[2]。LVOTO 是 HOCM 患者运动耐量降低的独立预测因素,在静息状态下,LVOTO 导致运动能力下降是正常人的 2.4 倍^[5]。LVOTO

导致 HOCM 患者心室舒张期充盈不足,影响心输出量和心肌收缩力^[5,10];此外,氧供应不足和代谢产物异常积累等问题会导致患者出现全身肌肉疲劳和缺氧等症状,从而导致 HOCM 患者运动耐量下降^[5,10,15]。有学者研究发现,通过室间隔减容术降低左心室收缩压后,患者运动耐量提高^[16-18]。因此,治疗解除 LVOTO 对 HOCM 患者提高运动耐量和改善预后十分重要。此外,研究显示,部分 HOCM 患者存在运动诱发逆向梗阻(paradoxical response to exercise, PRE)现象,即在运动过程中 LVOTO 逐渐减轻^[19]。关于 PRE 的发生机制尚未完全明确,可能与心室负荷、心脏几何形态和二尖瓣运动改变等因素有关,也可能与较好的运动耐量及心功能相关^[19]。未来仍需要进一步研究。

2.2.3 左心室收缩及舒张功能障碍

Wu 等^[14,20] 研究结果显示,运动过程中每搏量和左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)不增加或者下降的 HOCM 患者运动耐量显著下降,预后不良。不论是静息还是运动激发状态下,HOCM 左心室整体纵向应变(left ventricular global longitudinal strain, LVGLS)都与运动耐量相关;运动峰值 LVGLS 在预测 HOCM 运动耐量方面更是表现出极佳的准确性,将其纳入评估运动耐量的模型中能够提高预测效果^[14,20]。既往研究表明,HOCM 患者左心室舒张功能障碍早于收缩功能障碍,舒张功能障碍也与患者运动耐量相关^[2]。Smith 等^[7] 研究结果表明,运动激发状态下较高的 E/e' 和左心房容积指数(left atrium volume index, LAVI)是 HOCM 患者 MET 降低的独立预测因素,并与心脏性猝死等不良心血管事件的发生有关。然而,Cardoso 等^[21] 研究表明,平均 E/e' 和 LAVI 与 HOCM 患者的运动耐量存在相关性,但并不显著,这提示除了左心室舒张功能障碍外,还有其他因素对患者的运动耐量降低产生影响,如 LVOTO、每搏量减少和外周氧利用异常等^[21]。不过,左心室舒张功能障碍导致 HOCM 患者运动耐量下降和不良预后这一点国内外学者已达成共识。因此,评估左心室收缩和舒张功能对预测 HOCM 患者运动耐量、指导制定治疗策略以及定量监测疗效具有重要的临床意义。

2.2.4 右心室结构和功能 HCM 合并右心室肥厚(right ventricular hypertrophy, RVH)约占 30%^[22]。伴有 RVH 的 HOCM 患者表现出更严重的临床症状,运动时长和 MET 均显著降低^[20,22-23]。多项研究表明,HOCM 患者在运动中存在右心室亚临床收缩功能异常,即峰值右心室整体纵向应变(RV global longitudinal strain, RVGLS)增加幅度减低,与 METs 下降相关,且运动峰值 RVGLS 在预测运动耐量降低方面具有较高的准确性^[20,23]。此外,右心室舒张功能也与 HOCM 患者运动耐量和不良临床结局相关。研究

表明,右心室舒张期功能不全可导致右心房扩大和体循环淤血,进而影响左心室的回心血量,导致心肌缺血加重,无法满足机体在运动状态下所需的氧气消耗量,最终导致患者的运动耐量明显降低^[23]。

2.2.5 心率储备降低及运动血压反应异常 心率储备是指在最大运动量时心率与静息心率间的差异,其值越大反映心脏对运动的适应和调节能力越强,能提供更大的心输出量以满足机体需求^[2,24]。研究表明,HOCM患者心率储备降低与心脏 β -肾上腺素能受体功能和密度的改变、细胞内钙信号系统受损以及微血管心肌网络自我调节功能失调等因素相关^[25]。这些因素导致在运动过程中心率增加的反应迟钝,心输出量无法正常增加,导致患者的运动耐量降低^[24,26]。另外,至少1/5的HCM患者存在运动血压反应异常(abnormal blood pressure response to exercise, ABPR),即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^[1,29]。与正常对照组相比,存在ABPR的HCM患者心肺运动功能下降^[9]。Olivotto等^[27]研究发现,在校正了体型、心血管疾病等因素后,ABPR与不良预后显著相关。关于HCM血压反应异常的机制尚不完全清楚,可能与运动中外周血管舒张导致体循环阻力过度下降、运动中左心室收缩功能障碍、每搏输出量下降或心肌缺血等因素有关^[9]。

2.2.6 动-静脉氧分压差 动-静脉氧分压差,即动脉血与静脉血中氧含量之差,是衡量组织从循环血液获取氧量及利用氧的能力的关键指标,与个体的运动能力密切相关^[28]。人体主要通过最大运动时显著增加动-静脉氧分压差来达到正常的运动能力。然而,HOCM患者通常由于日常活动减少,部分还存在基因突变引起的骨骼肌线粒体密度降低等,限制了外周肌肉对氧的摄取能力,导致患者的运动耐量下降^[29]。因此,适度的运动可以提高HOCM患者的动-静脉氧分压差,改善组织的氧供应,提高运动耐量。

2.2.7 心肌纤维化 临床常用心脏磁共振成像技术,特别是利用钆对比剂的延迟强化(late gadolinium enhancement, LGE),作为一种非侵入性且高敏感性的方法来识别和诊断心肌纤维化^[30]。研究显示,有LGE的HOCM患者会表现出严重的呼吸困难,NYHA心功能分级Ⅲ~Ⅳ级比例高,室壁更厚,LVOTO更重,预后更差^[31]。此外,LGE程度与METs独立相关,纤维化程度较重的患者表现出较低的运动耐量^[32]。心肌纤维化病理特征为心肌组织中心脏间质成纤维细胞异常增殖,胶原蛋白过量蓄积,可致心肌僵硬增加,顺应性下降,影响心脏泵血能力和心输出量,使血液循环受限,限制了氧气和营养物质的供应,进而影响患者的运动耐量^[33]。此外,心肌纤维化可导致心肌电信号传导异常,特别是当纤维化累及心室壁的特定区域时,

可能会出现易感性增加和室性心律失常发生风险增加,限制患者进行有氧运动的能力^[30-31]。综上所述,心肌纤维化程度及范围均与HOCM运动耐量相关,进一步研究有助于临床医师制定更有效的管理和干预策略。

2.2.8 心肌做功 心肌做功是一种无创客观定量评估左心室心肌功能的新方法。主要基于二维斑点追踪超声心动图测量应变值和无创肱动脉血压,建立左心室压力-应变环(PSL),从而获得整体做功指数(global work index, GWI)、整体做功效率(global work efficiency, GWE)、整体有效功(global constructive work, GCW)以及整体无效功(global wasted work, GWW)等指标^[34]。左心室PSL与侵入性测量手段所得结果展现出高度的一致性,可精准映射心肌的代谢状态及氧气消耗量^[34]。目前,心肌做功在非梗阻性HCM患者中研究较多。研究表明,行CPET后HCM组GLS、GCW、GWI均较健康对照组减低,GWW均较对照组增加,而健康对照组行CPET后GCW、GWW、GWI均较CPET前增加,差异均有统计学意义^[4,35]。HOCM患者由于存在LVOTG,外周肱动脉的收缩压无法准确反映左心室的压力。国内外关于PSL评价HOCM患者心肌做功的研究较少。有研究者将LVOT平均压力梯度与最大压力梯度的平均值与袖带血压计测量的肱动脉收缩压之和作为无创估计的左室压,可较为可靠地评估HOCM患者的心肌做功^[36]。但目前尚未得到共识,心肌做功在HOCM人群中的附加价值仍需要进一步的研究探讨。

2.2.9 二尖瓣器 由于左心室血流动力学异常及基因发育异常,HOCM患者多存在二尖瓣器异常,可能导致二尖瓣收缩期前向运动(systolic anterior motion, SAM)及二尖瓣大量反流^[37]。研究表明,二尖瓣反流(mitral regurgitation, MR)的程度与运动持续时间和METs之间存在显著的负相关关系^[38]。这种独立关联可能归因于MR对左心房顺应性和肺动脉压力的影响^[38-39]。MR导致左心房容积增加和压力升高,影响左心房顺应性,降低心室充盈和排空效率,并导致肺动脉压力升高和肺血管阻力增加,限制氧气供应和血液流动,进一步降低运动耐量^[38-39]。此外,SAM征进一步加重HOCM患者MR,使患者喘息、心悸和胸闷等临床症状加重,限制患者的运动能力^[40]。药物及二尖瓣成形术等侵入性治疗可以缓解HOCM患者SAM征及MR,从而提高运动耐量。

2.2.10 心肌缺血 心肌缺血是HOCM的显著病理特征之一,常由冠状动脉微循环异常导致,是患者疾病进展和心力衰竭的重要因素,同时也是患者发生临床不良心血管事件的独立预测因子^[41]。此外,Maan等^[40]采用血管扩张剂负荷CMR评估心肌缺血与运动耐量的关系,结果显示更高的缺血

负荷即心肌灌注储备指数降低与通气效率评估的运动耐量降低有关,但与 pVO_2 和运动持续时间无关。需要注意的是,该研究关于运动耐量的数据需要在更大规模的研究中进行确认^[40]。因此,临床上对心肌缺血的防治可使 HOCM 患者在提高运动耐量、心功能和降低死亡风险等方面获益。

2.3 合并症

糖尿病(diabetes mellitus, DM)、肥胖、心房颤动(atrial fibrillation, AF)以及阻塞性睡眠呼吸暂停(obstructive sleep apnea, OSA)等疾病在 HOCM 群体中发病率高,且合并上述疾病的患者运动耐量显著降低^[2,42-45]。首先,高血糖引起晚期糖基化终末产物形成增加,胶原降解减少,心肌僵硬在舒张期无法充分松弛,影响心室充盈和舒张功能,从而导致 HOCM 患者运动耐量下降^[42]。其次,既往研究已证实 BMI 增加导致 HOCM 患者心率储备减少、心率恢复异常,进而导致患者运动耐量下降^[45-46]。Siontis 等^[42]对 1 310 例 HOCM 患者进行随访,结果表明,合并 AF 与患者运动耐量较差有关,且 AF 是患者全因死亡和心血管死亡的独立危险因素。既往研究发现,OSA 对左心室舒张功能的不利影响导致患者心肺运动能力降低^[44]。因此,早期诊断及积极治疗控制上述合并症,可以提高 HOCM 患者的运动耐量。

2.4 生物标志物

研究表明,N 末端 B 型脑钠肽前体(N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, NT-proBNP)、血红蛋白、肿瘤坏死因子样弱凋亡诱导因子、生长分化因子-15、基质金属蛋白酶-2 等多种生物标志物可作为疾病严重程度的标志,与 HOCM 患者的运动耐量相关^[47-48]。在临床工作中,对于无法进行运动试验等检查的患者,监测上述指标可以为评估 HOCM 患者心肺运动情况提供一定的参考依据。

3 提高 HOCM 运动耐量的方式

3.1 生活方式干预

尽管改变生活方式的策略并不能治愈 HOCM,但对显著提升患者的整体健康状态及延长预期寿命具有不容忽视的积极作用^[1-2]。近期证据表明,适度的个体化运动训练有助于提高 HOCM 患者的运动耐量,特别是中等强度运动训练有助于增加肌肉体积和力量,改善肌肉氧化能力,使 METs 增加 2.5 倍^[2,49]。除了运动训练,均衡的饮食、情绪健康和心理支持也同样重要,有助于提高 HOCM 患者运动耐量及生活质量^[2]。

3.2 药物治疗

HOCM 的常用药物包括传统治疗药物如 β 受体阻滞剂、非二氢吡啶钙拮抗剂、丙吡胺以及低剂量利尿剂,以及新型靶向药物 mavacamten 和 aficamten^[18,50-51]。其中,mavacamten 在改善患者运动耐量方面表现良好。在 III 期 EXPLORER-HCM 研究中,37% 的症状性 HOCM 患者在接受 mava-

camten 治疗 30 周后, pVO_2 增加 >1.5 mL/kg/min,且 NYHA 心功能分级至少降低 1 级,或 pVO_2 增加 >3.0 mL/kg/min^[18,51]。然而,目前关于新型靶向药物治疗仍处于临床试验阶段,其改善运动耐量的疗效仍需进一步验证。此外,TEMPO 研究发现,与使用安慰剂相比,服用美托洛尔的 HCM 患者生活质量改善,但最大运动耐量在治疗过程中无明显变化^[52]。

3.3 室间隔减容治疗

对于静息或运动状态下 LVOTG ≥ 50 mmHg 的药物难治性且有症状的 HOCM 患者,可选择室间隔减容治疗^[1-2]。传统减容术式主要包括 Morrow 手术和经皮腔内室间隔心肌消融术(percutaneous transluminal septal myocardial ablation, PTSMA);创新减容术式主要有经心尖不停跳室间隔心肌切除手术(transapical beating heart septal myectomy, TA-BSM)、经皮心肌内室间隔射频消融术(percutaneous intramyocardial septal radio-frequency ablation, PIMSRA)等^[2]。

Morrow 手术及改良扩大 Morrow 手术是临床治疗 HOCM 的金标准,通过切除肥厚的心肌组织达到解除梗阻的目的^[1-2,53]。研究表明,该术式安全有效,可同期处理二尖瓣病变,对左心室产生轻微逆向重塑效果,且术后梗阻复发较少,患者运动耐量明显提高^[53-54]。但开胸手术创伤大,手术难度高,对医生和患者的要求很高,仅能在经验丰富的大型心脏中心开展。近期由我国魏翔教授团队自主研发的 TA-BSM 是微创减容新术式,拓展了外科室间隔切除的应用,相关临床研究已在国际权威期刊发表^[54-55]。

PTSMA 是一种微创手术,通过导管选择性地向冠状动脉间隔支注入无水酒精,使相应肥厚部分的心肌梗死并吸收,实现室间隔减容的效果^[2,18]。中短期研究显示,该术式可有效降低 LVOTG,改善症状,增加运动耐量^[2]。然而,部分患者由于难以找到合适的间隔支配血管,导致术后残留梗阻,需再次干预的概率较高,且术后出现需植入永久起搏器的传导阻滞风险也较高^[2]。

PIMSRA 由我国刘丽文教授团队首创,是在超声实时引导下,将射频针经皮经心肌穿刺抵达室间隔心肌肥厚部位进行热消融,达到心肌变薄和流出道梗阻解除的一种创新术式,具有创伤小、恢复快等优点^[56]。中长期随访结果显示,室间隔减容效果显著,患者症状明显改善,运动耐量提高,同时未增加远期心律失常的风险,但仍需要进行大规模多中心临床试验验证其效果^[16-17,57]。

4 小结

运动耐量降低是 HOCM 重要的临床症状之一,严重影响患者生活质量,同时也是不良心血管事件的独立预测因素。人口学因素、心脏结构功能异常、LVOTO 等病理生理学因素以及合并症如肥

胖、DM等诸多因素对HOCM患者运动耐量的影响不可忽视。生物标志物可以评估患者的运动耐量。改善患者的生活方式、药物治疗和室间隔减容术等现有治疗方法已被证实可以提高患者的运动耐量。然而,影响患者运动耐量的因素较为复杂,其影响程度尚未完全阐明,仍需要进一步探索,以期尽早干预,进而提高患者运动耐量及生活质量,并对远期预后产生积极影响。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Ommen SR, Ho CY, Asif IM, et al. 2024 AHA/ACC/AMSSM/HRS/PACES/SCMR Guideline for the Management of Hypertrophic Cardiomyopathy: A Report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines[J]. *Circulation*, 2024, 149(23): e1239-e1311.
- [2] 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, 宋雷, 等. 中国成人肥厚型心肌病诊断与治疗指南 2023[J]. *中国循环杂志*, 2023, 38(1): 1-33.
- [3] Hwang JW, Lee SC, Kim D, et al. Determinants of Exercise Capacity in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy[J]. *J Korean Med Sci*, 2022, 37(8): e62.
- [4] Su Y, Peng Q, Yin L, et al. Evaluation of Exercise Tolerance in Non-obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy With Myocardial Work and Peak Strain Dispersion by Speckle-Tracking Echocardiography [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 927671.
- [5] Ghiselli L, Marchi A, Fumagalli C, et al. Sex-related differences in exercise performance and outcome of patients with hypertrophic cardiomyopathy[J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2020, 27(17): 1821-1831.
- [6] 中华医学会心血管病学分会, 中国康复医学会心肺预防与康复专业委员会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 六分钟步行试验临床规范应用中国专家共识[J]. *中华心血管病杂志*, 2022, 50(5): 432-442.
- [7] Smith JR, Medina-Inojosa JR, Layriss V, et al. Predictors of Exercise Capacity in Patients with Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy[J]. *J Clin Med*, 2018, 7(11): 447.
- [8] 王东, 陈志国, 吴桂鑫, 等. 心功能分级与肥厚型心肌病预后的相关性分析[J]. *中国分子心脏病学杂志*, 2016, 16(3): 1744-1747.
- [9] 胡小莹, 孙兴国, 乔树宾, 等. 肥厚型心肌病患者运动血压反应异常的两类表现及其相关因素分析[J]. *中国应用生理学杂志*, 2021, 37(1): 27-33.
- [10] 胡小莹, 乔树宾, 孙兴国, 等. 肥厚型心肌病患者的心肺功能评估和相关因素研究[J]. *中国循环杂志*, 2021, 36(4): 372-378.
- [11] 中华医学会心血管病学分会, 中国康复医学会心肺预防与康复专业委员会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 心肺运动试验临床规范应用中国专家共识[J]. *中华心血管病杂志*, 2022, 50(10): 973-986.
- [12] 吴小朋, 李一丹, 吕秀章. 运动负荷超声心动图在肥厚型心肌病中的应用价值[J]. *中华医学杂志*, 2018, 98(44): 3627-3629.
- [13] Arabadjian M, Yu G, Vorderstrasse A, et al. Quality of life and physical functioning in black and white adults with hypertrophic cardiomyopathy [J]. *Heart Lung*, 2022, 56: 142-147.
- [14] Wu XP, Li YD, Zhang M, et al. Impaired left ventricular mechanics and functional reserve are associated with reduced exercise capacity in patients with hypertrophic cardiomyopathy[J]. *Echocardiography*, 2019, 36(2): 266-275.
- [15] Sorensen LL, Pinheiro A, Dimaano VL, et al. Comparison of Clinical Features in Blacks Versus Whites With Hypertrophic Cardiomyopathy[J]. *Am J Cardiol*, 2016, 117(11): 1815-1820.
- [16] 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.
- [17] Ta S, Li J, Hsi DH, et al. Percutaneous intramyocardial septal radiofrequency ablation after 5-year follow-up [J]. *Heart*, 2024, 110(11): 792-799.
- [18] 梁思颖, 蒲朝霞. 梗阻性肥厚型心肌病治疗的技术要点及研究进展[J]. *心电与循环*, 2023, 42(4): 315-319.
- [19] Lafitte S, Reant P, Touche C, et al. Paradoxical response to exercise in asymptomatic hypertrophic cardiomyopathy: a new description of outflow tract obstruction dynamics[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62(9): 842-850.
- [20] Wu XP, Li YD, Wang YD, et al. Decreased biventricular mechanics and functional reserve in nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy patients: implications for exercise capacity[J]. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2019, 35(5): 869-879.
- [21] Cardoso I, Viegas JM, Rosa SA, et al. Three-dimensional echocardiography for the evaluation of hypertrophic cardiomyopathy patients: relation to symptoms and exercise capacity[J]. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2023, 39(12): 2475-2481.
- [22] 杨帆, 王静, 康楠, 等. 运动负荷超声心动图联合斑点追踪成像评估肥厚型心肌病患者右心功能的研究[J]. *临床心血管病杂志*, 2022, 38(12): 934-940.
- [23] Wu XP, Li YD, Wang YD, et al. Impaired Right Ventricular Mechanics at Rest and During Exercise Are Associated With Exercise Capacity in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy[J]. *J Am Heart Assoc*, 2019, 8(5): e11269.
- [24] Efthimiadis GK, Giannakoulas G, Parcharidou DG, et al. Chronotropic incompetence and its relation to exercise intolerance in hypertrophic cardiomyopathy[J]. *Int J Cardiol*, 2011, 153(2): 179-184.
- [25] Efthimiadis GK, Giannakoulas G, Parcharidou DG, et al. Chronotropic incompetence and its relation to exercise intolerance in hypertrophic cardiomyopathy[J]. *Int J Cardiol*, 2011, 153(2): 179-184.
- [26] Wang J, Fang F, Yip GW, et al. Importance of chronotropic response and left ventricular long-axis function for exercise performance in patients with heart failure and preserved ejection fraction[J]. *Int J Cardiol*, 2016, 202: 339-343.
- [27] Olivetto I, Maron BJ, Monteregegi A, et al. Prognostic

- value of systemic blood pressure response during exercise in a community-based patient population with hypertrophic cardiomyopathy[J]. *J Am Coll Cardiol*, 1999,33(7):2044-2051.
- [28] MacNamara JP, Dias KA, Hearon CJ, et al. Limits to submaximal and maximal exercise in patients with hypertrophic cardiomyopathy[J]. *J Appl Physiol*(1985), 2022,133(4):787-797.
- [29] Magri D, Santolamazza C. Cardiopulmonary Exercise Test in Hypertrophic Cardiomyopathy[J]. *Ann Am Thorac Soc*, 2017,14(Supplement_1):S102-S109.
- [30] Noureldin RA, Liu S, Nacif MS, et al. The diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy by cardiovascular magnetic resonance[J]. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2012,14(1):17.
- [31] Wang J, Yang S, Ma X, et al. Assessment of late gadolinium enhancement in hypertrophic cardiomyopathy improves risk stratification based on current guidelines[J]. *Eur Heart J*, 2023,44(45):4781-4792.
- [32] Romero-Puche A, Marin F, Gonzalez-Carrillo J, et al. Gadolinium-enhanced cardiovascular magnetic resonance and exercise capacity in hypertrophic cardiomyopathy[J]. *Rev Esp Cardiol*, 2008,61(8):853-860.
- [33] 邱羽菲, 史嘉翊, 宋旭东, 等. 心肌纤维化的发生机制及治疗研究进展[J]. *心脏杂志*, 2021,33(5):553-557.
- [34] 冯晓玄, 冯颖青. 超声中心肌做功参数的正常参考值范围及临床应用研究进展[J]. *分子影像学杂志*, 2022,45(6):957-966.
- [35] 侯淑红, 林瑜芬, 吴波, 等. 左室压力-应变环定量评估肥厚型心肌病患者心肺运动试验前后左室功能变化[J]. *临床超声医学杂志*, 2023,25(11):925-929.
- [36] 曾银燕. 左室压力-应变环评估肥厚型心肌病患者心肌做功的应用研究[D]. 南昌大学, 2022.
- [37] 黄曼芸, 黄晓红. 肥厚型心肌病患者二尖瓣病变的研究进展[J]. *中国分子心脏病学杂志*, 2022,22(1):4501-4505.
- [38] Kampaktsis PN, Albert BJ, Kim J, et al. Impact of Mitral Regurgitation Severity and Cause on Effort Tolerance-Integrated Stress Myocardial Perfusion Imaging and Echocardiographic Assessment of Patients With Known or Suspected Coronary Artery Disease Undergoing Exercise Treadmill Testing[J]. *J Am Heart Assoc*, 2019,8(5):e10974.
- [39] Uretsky S, Aldaia L, Marcoff L, et al. The relationship between mitral regurgitant severity, symptoms, and exercise capacity in primary degenerative mitral regurgitation[J]. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2023,39(9):1677-1685.
- [40] Malahfji M, Senapati A, Debs D, et al. Examining the impact of inducible ischemia on myocardial fibrosis and exercise capacity in hypertrophic cardiomyopathy[J]. *Sci Rep*, 2020,10(1):15977.
- [41] Petersen SE, Jerosch-Herold M, Hudsmith LE, et al. Evidence for microvascular dysfunction in hypertrophic cardiomyopathy: new insights from multiparametric magnetic resonance imaging[J]. *Circulation*, 2007,115(18):2418-2425.
- [42] 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):e1002.
- [43] Azarbal F, Singh M, Finocchiaro G, et al. Exercise capacity and paroxysmal atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy[J]. *Heart*, 2014,100(8):624-630.
- [44] Konecny T, Kuniyoshi FH, Orban M, et al. Under-diagnosis of sleep apnea in patients after acute myocardial infarction[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010,56(9):742-743.
- [45] Olivotto I, Maron BJ, Tomberli B, et al. Obesity and its association to phenotype and clinical course in hypertrophic cardiomyopathy[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013,62(5):449-457.
- [46] Larsen CM, Ball CA, Hebl VB, et al. Effect of Body Mass Index on Exercise Capacity in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy[J]. *Am J Cardiol*, 2018,121(1):100-106.
- [47] Hernandez-Romero D, Jover E, Martinez CM, et al. TWEAK and NT-proBNP levels predict exercise capacity in hypertrophic cardiomyopathy[J]. *Eur J Clin Invest*, 2015,45(2):179-186.
- [48] Roldan V, Marin F, Gimeno JR, et al. Matrix metalloproteinases and tissue remodeling in hypertrophic cardiomyopathy[J]. *Am Heart J*, 2008,156(1):85-91.
- [49] Lampert R, Ackerman MJ, Marino BS, et al. Vigorous Exercise in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy[J]. *JAMA Cardiol*, 2023,8(6):595-605.
- [50] 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.
- [51] Spertus JA, Fine JT, Elliott P, et al. Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy(EXPLORER-HCM): health status analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2021,397(10293):2467-2475.
- [52] Dybro AM, Rasmussen TB, Nielsen RR, et al. Randomized Trial of Metoprolol in Patients With Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2021,78(25):2505-2517.
- [53] 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.
- [54] 魏翔. 肥厚型梗阻性心肌病外科治疗进展[J]. *临床外科杂志*, 2023,31(9):801-803.
- [55] Fang J, Liu Y, Zhu Y, et al. First-in-Human Transapical Beating-Heart Septal Myectomy in Patients With Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2023,82(7):575-586.
- [56] 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.
- [57] Li J, Zhang J, Shi Y, et al. Myocardial mechanics of percutaneous intramyocardial septal radiofrequency ablation[J]. *Heart*, 2023,109(4):289-296.