

# 法布雷病相关心脏损害的超声心动图表现

贺文凤<sup>1</sup> 梁士楚<sup>1</sup> 黄鹤<sup>1</sup>

**[摘要]** 法布雷病(Fabry disease,FD)是一种罕见的X连锁遗传性疾病,表现为溶酶体贮积障碍。FD病变主要累及心肌细胞、血管内皮细胞、平滑肌细胞、肾脏细胞和神经元细胞。与正常人群相比,FD男性患者寿命平均减少15~20年,女性患者寿命平均减少6~10年,心血管系统并发症是男性(34%)和女性(57%)患者的主要死亡原因。早期发现FD心脏损害进而采取临床干预尤为重要。本文综述了FD心脏损害的超声心动图表现研究进展,旨在早期发现FD相关心脏损害,尽早启动以酶替代治疗为主的综合治疗,延缓疾病进展,提高生存率。

**[关键词]** 法布雷病;心脏损害;超声心动图;心肌病

**DOI:**10.13201/j.issn.1001-1439.2024.05.004

**[中图分类号]** R445.1 **[文献标志码]** A

## Echocardiographic characters of cardiac involvement associated with Fabry disease

HE Wenfeng LIANG Shichu HUANG He

(Department of Cardiology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, 610041, China)

Corresponding author: HUANG He, E-mail:huanghe@wchscu.cn

**Abstract** Fabry disease(FD) is a rare X-linked hereditary disease characterized by lysosomal storage disorder. FD lesions mainly involved myocardial cells, vascular endothelial cells, smooth muscle cells, renal cells, and neuronal cells. Compared with the normal population, the average life expectancy of FD male patients is reduced by 15-20 years, and the average life expectancy of female patients is reduced by 6-10 years. Cardiovascular system complications are the main cause of death in male (34%) and female (57%) patients. Early detection of cardiac involvement associated with FD and clinical intervention are particularly important. This article reviews the progress of echocardiographic characters of cardiac lesions in FD, which can help in the early detection of cardiac involvement. Early comprehensive treatment based on enzyme replacement therapy(ERT) may delay disease progression and improve patient survival.

**Key words** Fabry disease; cardiac involvement; echocardiography; cardiomyopathy

法布雷病(Fabry disease,FD)是一种罕见的X连锁遗传性疾病,表现为溶酶体贮积障碍,其机制为位于X染色体长臂中段的GLA基因(Xq22.1)发生突变,致使溶酶体内的 $\alpha$ -半乳糖苷酶A( $\alpha$ -Gal)结构或功能异常,导致鞘磷脂特别是球状三酰神经酰胺(Gb3)在各系统进行性沉积,引起临床综合征。早期统计FD全球发病率在1:40 000~1:170 000<sup>[1]</sup>。通过新生儿筛查、高危人群筛查、先证者家系筛查可显著提高FD检出率,有助于FD早期诊断<sup>[2-4]</sup>。

### 1 FD相关心脏损害的病理基础

根据临床表现,FD可分为经典型和非经典型

(晚发型),国外文献报道经典型发病率远高于晚发型<sup>[5]</sup>。经典型患者自儿童和青少年期即可出现早期表现,涉及多系统,且无特异性,包括肢端感觉异常、神经性疼痛、少汗症、血管角膜炎、角膜涡状浑浊、间歇性腹泻和便秘、听力减退等。随着疾病进展,患者可在生命的第30年和第40年出现更严重的心脏、肾脏和神经系统并发症<sup>[6]</sup>。

FD患者心脏表现包括左心室壁厚度增加、心律失常、瓣膜病和主动脉扩张等,鞘磷脂沉积于几乎所有心脏细胞中,包括心肌细胞、传导及瓣膜细胞。最终,FD患者可能会发生高血压、心力衰竭、心肌梗死和心源性死亡等并发症。

FD患者左室心肌易发生纤维化,以左室基底段后壁变薄最常见。心肌纤维化是FD患者严

<sup>1</sup>四川大学华西医院心脏内科(成都,610041)  
通信作者:黄鹤,E-mail:huanghe@wchscu.cn

重且不可逆的改变,并与预后不良相关<sup>[7]</sup>。FD中的心肌纤维化与恶性室性心律失常和心源性猝死的风险增加相关<sup>[8]</sup>。研究表明,即使在无左心室肥厚的情况下,也有患者出现心肌纤维化,尤其是女性患者<sup>[9]</sup>。这意味着晚期FD患者的心肌纤维化可能在心肌肥厚之前就已经发生,且大量临床研究证实酶替代治疗并不能延缓或逆转心肌纤维化的发展<sup>[10]</sup>。因此,早期诊断治疗从而预防纤维化发生显得尤为重要。

## 2 FD相关心脏损害的超声心动图特点

FD临床表现涉及多系统且缺乏特异性,患者分布在多个科室就诊,加之临床医师对此病认识不足,故造成FD诊断困难。据统计,患者从出现症状到被确诊至少延误10~15年。因此FD的诊断应基于疾病临床表现,结合影像学、生物标志物、酶活性检测、基因检测等多项指标。经胸超声心动图是筛查、诊断和随访FD患者心脏受累的重要影像工具,且具有易获得、低成本、对晚期肾脏疾病患者没有限制等特点,可作为评估FD心脏受累的一线成像方式。

### 2.1 二维常规超声心动图

#### 2.1.1 心脏结构改变

##### 2.1.1.1 室壁肥厚

左心室肥厚是FD患者最常见的心脏结构改变。欧洲登记资料分析,在未接受治疗的男性和女性患者中左心室肥厚分别占53%和33%,未治疗男性左心室肥厚患者的平均年龄为(45±9)岁,女性患者的平均年龄为(54±13)岁<sup>[11]</sup>。据报道,左心室肥厚的患病率随着年龄的增长而增加,在≥75岁的患者中左心室肥厚的比例可占76.9%<sup>[12]</sup>。左心室肥厚早期多为对称性向心性肥厚,且不伴流出道梗阻,在晚期由于心肌纤维化可出现不对称肥厚<sup>[13]</sup>。尽管不对称的室间隔肥厚、偏心性肥厚和心尖肥厚也有报道,但较对称性向心性肥厚少见<sup>[14]</sup>。FD患者的左心室质量指数(left ventricular mass index, LVMI)和年龄之间存在很强的关联性,且随着年龄增加而增加。在纵向随访中,男性LVMI每年增加(4.07±1.03) g/m<sup>2</sup>,女性则每年增加(2.31±0.81) g/m<sup>2</sup>,因此推测女性心脏受累的进展速度较慢<sup>[15]</sup>。左心室肥厚程度与疾病的严重程度相关(更明显的心脏症状和体征),且与年龄、性别、肾功能独立相关。室壁增厚原因可能由于心肌纤维化,尤其是左心室后外侧壁基底段纤维化,以及FD血管损害引起后负荷增加等原因共同导致。左心室肥厚往往导致LVMI增加,然而心脏磁共振(cardiovascular magnetic resonance, CMR)

资料显示,FD患者即使无左心室肥厚, LVMI也较对照组升高34%,并可见显著增大的乳头肌。

在FD患者中可出现显著的乳头肌增厚,无论是否伴有左室壁肥厚。目前对于乳头肌肥厚是否可作为FD的诊断依据尚不明确。Niemann等<sup>[16]</sup>研究表明,乳头肌面积与左心室肥厚程度呈正相关( $r=0.58, P<0.0001$ ),且在不同疾病亚组对照中证实FD患者的绝对乳头肌面积及乳头肌大小与左心室周长比值(PM/LV)大于心脏淀粉样变性患者。结合这两个参数,诊断FD伴左心室肥厚的灵敏度为75%,特异度为86%,可能作为检测合并左室壁肥厚的FD患者的超声心动图标志。

右心室受累在FD中亦常见,主要改变为右心室肥厚。约40%的患者存在右心室肥厚,男女性患病率相似,且随着年龄的增加而增加,右心室肥厚与左心室肥厚以及疾病的严重程度相关。在右心室肥厚患者中,约一半存在舒张功能障碍。右心室壁厚与年龄( $r=0.52, P<0.001$ )和LVMI( $r=0.70, P<0.001$ )存在显著的相关性<sup>[17]</sup>。Graziani等<sup>[18]</sup>认为,右心室肥厚(HR=7.09, 95%CI: 2.17~23.14,  $P=0.001$ )以及右心室收缩功能指标(HR=0.77, 95%CI: 0.62~0.96,  $P=0.02$ )均与心血管事件发生有关,蛋白尿和LVMI也是独立的预后预测因子。此研究结果证实,肾脏受累和左心室肥厚是FD患者的主要预后影响因素。

##### 2.1.1.2 双心房扩大

FD患者双心房扩大较常见,其机制一方面为心房壁鞘磷脂聚集,另一方面与左心室舒张功能降低、心房压增高相关。在FD患者中,左心房扩张发生在疾病的早期阶段,甚至可以出现在左心室肥厚发展之前<sup>[19]</sup>。心房扩张多表现为轻中度,合并严重的左心室肥厚、二尖瓣疾病和心肌纤维化时,心房扩张更明显<sup>[20]</sup>。

##### 2.1.1.3 主动脉扩张

在疾病晚期,FD也会导致主动脉扩张,其发病率随着年龄的增长而增加。Barbey等<sup>[21]</sup>发现,在106例FD患者中,32.7%的男性和5.6%的女性出现主动脉窦扩张,9.6%的男性和1.9%的女性出现动脉瘤。主动脉窦部直径与心血管危险因素无相关性。与男性相比,女性主动脉扩张延迟15~20年。主动脉扩张已被证实与血压升高无关,其机制可能为鞘磷脂沉积导致的主动脉退行性改变。长期随访研究表明,男性患者扩张率显著高于理论正常值,而女性扩张率与预测值无显著差异,男性患者在长期酶替代治疗下的升主动脉重构更为明显<sup>[22]</sup>。

#### 2.1.1.4 瓣膜改变

Gb3 等鞘磷脂沉积于瓣膜可能导致瓣膜结构和功能改变,约有 25% 的患者可出现瓣膜增厚,主要累及主动脉瓣和二尖瓣<sup>[23]</sup>。FD 患者的瓣膜病变通常较轻,合并其他心脏疾病时变得严重。在 714 例 FD 患者中仅有 14.6% 报告了瓣膜疾病,且各年龄段中瓣膜手术发生率均较低,提示 FD 患者的瓣膜病变常未严重到需要手术处理。

#### 2.1.1.5 双边征

Pieroni 等<sup>[24]</sup>在 83% 的 FD 患者超声心动图中发现了“双边征”表现,而肥厚型心肌病、高血压型心肌病及健康对照组均无此表现。“双边征”是由于 Gb3 等鞘磷脂在心脏各层聚集程度不同所导致,表现为舒张末期高回声的心外膜、低回声的心肌中层和更低回声的心内膜下层,其诊断 FD 心脏损害的灵敏度和特异度分别为 94% 和 100%。但也有研究显示,“双边征”的灵敏度和特异度均较差,FD 患者“双边征”发生率与对照组相比无显著差异,不能作为区分 FD 患者与其他心肌病的鉴别诊断依据。

#### 2.1.2 心脏功能改变

FD 患者可出现进行性左心室舒张功能障碍,舒张功能与室壁厚度增加相关,且舒张功能障碍严重程度与 NYHA 分级密切相关<sup>[23]</sup>。据统计,69.4% 合并左心室肥厚的患者存在舒张功能异常。临床预后随访证实,在使用酶替代治疗 12 个月后,患者左心室舒张功能改善不明显。收缩功能及左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)多可保留至疾病晚期。据统计,FD 患者左室收缩功能障碍伴射血分数降低罕见,约为 6.7%,LVEF 下降与不良预后相关<sup>[25-26]</sup>。患者的右心室收缩功能保留,但常存在舒张功能障碍,在心脏受累晚期,可进展为显著的右心舒张功能障碍<sup>[27]</sup>。

#### 2.2 组织多普勒成像

组织多普勒成像(tissue doppler imaging, TDI)作为一种无创性检测方法,能够实时定量测量心肌运动速度,从而敏感、直观地反映室壁运动状态。TDI 可以在左心室肥厚发生前检测到心肌收缩或舒张异常,从而有助于 FD 心肌病的临床前诊断。在无左心室肥厚的患者中,二尖瓣环的 TDI 速度下降可能是心肌损伤的首个迹象,提示心肌功能障碍先于左心室肥厚的发生,有助于 FD 早期诊断<sup>[28]</sup>。有研究发现,相较于对照组,FD 患者 TDI 应变及应变率降低,有 80% 未接受酶替代疗法的患者出现 TDI 速度异常,而接受酶替代治疗中仅

有 33% 出现了 TDI 应变降低。因此 TDI 参数可能作为 FD 心肌病进展的预测指标。

Tei 指数是近年来出现的可综合评价心脏收缩和舒张功能的多普勒超声新指标,是心室等容收缩时间(isovolumetric contraction time, ICT)与等容舒张时间(isovolumic relaxation time, IRT)之和与心室射血时间(ejection time, ET)的比值。研究发现,FD 合并左心室肥厚的患者 Tei 指数明显高于无心脏受累的患者( $P < 0.001$ ),且左心室壁厚度与 Tei 指数存在显著正相关性,但心脏磁共振晚期钆增强(CMR-LGE,代表心肌纤维化)及无增强的亚组间 Tei 指数无明显差异,提示 Tei 指数在检测心肌纤维化方面价值有限<sup>[29]</sup>。

Liu 等<sup>[30]</sup>研究了超声心动图指标与 CMR 所检测到的心肌纤维化之间的关系,认为左心室壁厚度、左心房容积、室间隔侧  $E/e'$ 、舒张功能障碍分级等指标均与 LGE 相关,且提出室间隔侧舒张早期二尖瓣流入速度与间隔二尖瓣环组织速度之比( $E/e'$ )是预测 CMR-LGE 的最佳超声心动图标志物,并可在无左心室肥厚和舒张功能障碍的情况下出现,间隔侧  $E/e' < 7$  强烈表明 LGE 不存在,灵敏度为 100%,特异度为 23.6%;室间隔侧  $E/e' > 14.8$  强烈表明 LGE 的存在,特异度为 97.8%,灵敏度为 49.1%。

#### 2.3 斑点追踪技术

二维斑点追踪技术(two-dimensional speckle tracking imaging, 2D-STI)与传统 TDI 相比,可以从纵向、径向、圆周运动等多方面综合评价心肌运动;应变与应变率分析可估测心肌收缩变形程度,且能提供心肌收缩起点和峰值时间等信息,进而评估心肌运动协调性。FD 患者心肌整体纵向应变(global longitudinal strain, GLS)下降,局部纵向应变以左室后外侧壁受损为主,其机制可能与心肌纤维化有关,因此该指标可用于间接评估心肌纤维化<sup>[31]</sup>。多项报道均表明,在一些 FD 患者中,尽管 LVEF 正常,但 GLS 降低或略有降低,可能比 LVEF 检测亚临床心肌收缩功能障碍更敏感。对于舒张功能的评估显示,FD 患者与对照组之间的舒张早期纵向应变率降低程度存在明显差异,其灵敏度和特异度分别为 94% 和 92%,而舒张期径向和圆周应变无明显差异。应变和应变率分析有助于评估 FD 患者的心肌功能,优于二维超声心动图<sup>[32]</sup>。

Krämer 等<sup>[33]</sup>研究了 2D-STI 评估区域心肌指标与 CMR-LGE 之间的关系,表明基底后外侧段的收缩应变是区分 LGE 患者和无 LGE 患者的最有

力预测因子(灵敏度为 90%,特异度为 97%,曲线下面积为 0.913,  $P < 0.001$ ),认为晚期 LGE 与纤维化壁段较低的纵向应变有关,2D-STI 可以作为间接评估 FD 患者心肌纤维化的工具。

与对照组相比,FD 患者的基底至心尖圆周应变(circumferential strain gradient,CS)梯度显著降低[(2.1±3.7)% vs (6.5±2.2)%,  $P = 0.002$ ],故基底至心尖 CS 梯度的丢失可能是 FD 心脏受累的早期标志<sup>[34]</sup>。与肥厚型心肌病相比,FD 患者基底至心尖 CS 降低(0.5±8 vs 6±9,  $P < 0.01$ )<sup>[35]</sup>。

因此 FD 患者基底至心尖 CS 的丧失可能是 FD 心肌病特有的左室形变模式。

### 3 FD 心肌病与室壁肥厚心脏病超声心动图鉴别

除 FD 心肌病外,多种疾病均可表现为室壁肥厚,如高血压性心肌病、肥厚型心肌病、心脏淀粉样变等,且既往研究表明,心脏淀粉样变在肥厚心脏病中并不少见<sup>[36]</sup>。各疾病超声心动图特点见表 1。实时三维超声心动图对于心脏疾病的诊断具有重要意义,然而,三维超声心动图在 FD 中仍未得到充分利用。

表 1 FD 心肌病与室壁肥厚心脏病超声心动图鉴别

Table 1 Differences of echocardiographic characters between FD and other ventricular hypertrophy heart diseases

疾病	二维超声心动图	组织多普勒成像	二维斑点追踪技术	三维超声心动图
FD 心肌病	对称向心性左心室肥厚,双房扩大	TDI 应变及应变率降低,Tei 指数增高	基底后外侧壁纵向应变降低,GLS 降低	
高血压性心肌病	室间隔和左室壁对称性肥厚	e'/a'降低,E/A 降低,二尖瓣环 Tei 指数增高	基底室间隔处收缩期峰值应变降低,GLS 逐渐降低	左室壁不同步收缩
肥厚型心肌病	左室壁非对称性肥厚	e'/a'降低,E/A 降低	纵向应变降低	左室壁不同步收缩
心脏淀粉样变	向心性左心室肥厚,左室体积逐渐减少		心尖保留的 GLS 降低	

### 4 FD 心脏损害的多模态成像表现

CMR 在诊断和评估心脏受累严重程度包括评估危险分层、评估疗效、判断预后等方面优于心脏超声,可以更精确地评估左心室壁厚度。FD 患者 Gb3 沉积于心肌细胞内,使心肌 T1 弛豫时间缩短,即初始 T1 值减低,此为 FD 心脏损害的特异性表现,发生在 85% 的合并左心室肥厚和 40%~50% 未发生左心室肥厚的 FD 患者中,而在其他肥厚型心脏病中均无此表现。因此,无左心室肥厚证据的 FD 患者心肌初始 T1 降低可能有助于检测早期心脏受累<sup>[37]</sup>。心肌纤维化被认为是疾病进展的标志,左心室下外侧壁基底段出现 CMR-LGE 是 FD 心肌纤维化的典型表现,甚至可出现在左心室肥厚之前。研究证实,LGE 与心血管事件(心律失常、严重心力衰竭、心源性死亡)的发生率密切相关,强调了 CMR 在 FD 患者风险分层中的诊断价值<sup>[38]</sup>。

近几年,核素显像技术也广泛用于 FD 心脏受累的评估。研究表明,心肌左心室下外侧 CMR T1 下降,与 PET 成像中局灶<sup>18</sup>F-FDG 摄取量相对应,<sup>18</sup>F-FDG PET/MR 成像可以早期发现心脏受累,尤其是局灶炎症,甚至在心室发生肥厚之前。<sup>123</sup>I-中碘苄基胍(MIBG)是一种先进的无创成像方法。<sup>123</sup>I-MIBG 与去甲肾上腺素相似,但不被单胺氧

化酶代谢,停留在心肌交感神经末梢,计算<sup>123</sup>I-MIBG 摄取量可评估交感神经损伤。有研究表明,20% 的 FD 患者在还未出现心肌纤维化时已存在心外侧壁<sup>123</sup>I-MIBG 摄取量下降,认为交感神经退化出现在纤维化之前,或可能更早。

### 5 治疗与预后

FD 的诊断需结合临床表现、影像学表现、酶活性、基因检测、生物标志物、组织病理学活检等多项指标。 $\alpha$ Gal A 活性检测是常用的检测方式,但有约 1/3 女性患者酶活性处于正常值,需进一步的基因检测以确诊。大量临床实践表明,酶替代疗法对 FD 治疗效果显著,及早启动治疗患者获益更大。一项 FD 预后研究表明,未治疗组经超声心动图测量 LVMI 平均为 94 g/m<sup>2</sup>,而治疗组为 80 g/m<sup>2</sup>,二者存在统计学差异( $P = 0.02$ ),通过超声心动图和 CMR 测量的 LVMI 一致性良好<sup>[39]</sup>。酶替代疗法可延缓心脏受累,但不能阻止晚期 FD 患者的心肌纤维化发展,即使在早期启动治疗,纤维化也可能不会完全停止。且有研究表明,酶替代疗法可以延缓但不可预防心血管并发症的发生。

### 6 小结

研究表明,FD 患病率被显著低估,提示在临床工作中,当出现不明原因的左心室肥厚,特别是向心性、非梗阻性肥厚,且同时存在 FD 典型超声心

动图表现时应当怀疑FD诊断<sup>[40]</sup>。FD心脏受累的超声心动图表现具有一定提示性,对于FD心脏损害的筛查、诊断和评价具有重要作用,但超声心动图不能直接诊断FD,且具有一定局限性,新型成像方式如CMR、核素显像技术对于检测FD心脏损害的亚临床表现同样具备良好应用前景。超声心动图等多模态成像方式有助于在心肌纤维化之前识别FD心脏损害,从而有助于患者更早从酶替代疗法治疗中获益。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参考文献

- [1] Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, et al. Prevalence of lysosomal storage disorders[J]. *JAMA*, 1999, 281(3):249-254.
- [2] Mechtler TP, Stary S, Metz TF, et al. Neonatal screening for lysosomal storage disorders: feasibility and incidence from a nationwide study in Austria[J]. *Lancet*, 2012, 379(9813):335-341.
- [3] Burlina AB, Polo G, Salvati L, et al. Newborn screening for lysosomal storage disorders by tandem mass spectrometry in North East Italy[J]. *J Inher Metab Dis*, 2018, 41(2):209-219.
- [4] Hwu WL, Chien YH, Lee NC, et al. Newborn screening for Fabry disease in Taiwan reveals a high incidence of the later-onset GLA mutation c. 936+919G>A (IVS4+919G>A) [J]. *Hum Mutat*, 2009, 30(10):1397-405.
- [5] Nowicki M, Bazan-Socha S, Błażejewska-Hyzorek B, et al. Enzyme replacement therapy in Fabry disease in Poland: a position statement [J]. *Pol Arch Intern Med*, 2020, 130(1):91-97.
- [6] Mehta A, Clarke JT, Giugliani R, et al. Natural course of Fabry disease: changing pattern of causes of death in FOS-Fabry Outcome Survey [J]. *J Med Genet*, 2009, 46(8):548-552.
- [7] Weidemann F, Breunig F, Beer M, et al. The variation of morphological and functional cardiac manifestation in Fabry disease: potential implications for the time course of the disease[J]. *Eur Heart J*, 2005, 26(12):1221-1227.
- [8] Weidemann F, Niemann M, Störk S, et al. Long-term outcome of enzyme-replacement therapy in advanced Fabry disease: evidence for disease progression towards serious complications[J]. *J Intern Med*, 2013, 274(4):331-341.
- [9] Niemann M, Herrmann S, Hu K, et al. Differences in Fabry cardiomyopathy between female and male patients: consequences for diagnostic assessment [J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2011, 4(6):592-601.
- [10] Krämer J, Niemann M, Störk S, et al. Relation of burden of myocardial fibrosis to malignant ventricular arrhythmias and outcomes in Fabry disease[J]. *Am J Cardiol*, 2014, 114(6):895-900.
- [11] Linhart A, Kampmann C, Zamorano JL, et al. Cardiac manifestations of Anderson-Fabry disease: results from the international Fabry outcome survey[J]. *Eur Heart J*, 2007, 28(10):1228-1235.
- [12] Lidove O, Barbey F, Niu DM, et al. Fabry in the older patient: Clinical consequences and possibilities for treatment[J]. *Mol Genet Metab*, 2016, 118(4):319-325.
- [13] Umer M, Motwani M, Jefferies JL, et al. Cardiac Involvement in Fabry Disease and the Role of Multimodality Imaging in Diagnosis and Disease Monitoring [J]. *Curr Probl Cardiol*, 2023, 48(1):101439.
- [14] Wu JC, Ho CY, Skali H, et al. Cardiovascular manifestations of Fabry disease: relationships between left ventricular hypertrophy, disease severity, and alpha-galactosidase A activity[J]. *Eur Heart J*, 2010, 31(9):1088-1097.
- [15] Kampmann C, Linhart A, Baehner F, et al. Onset and progression of the Anderson-Fabry disease related cardiomyopathy[J]. *Int J Cardiol*, 2008, 130(3):367-373.
- [16] Niemann M, Liu D, Hu K, et al. Prominent papillary muscles in Fabry disease: a diagnostic marker? [J]. *Ultrasound Med Biol*, 2011, 37(1):37-43.
- [17] Palecek T, Dostalova G, Kuchynka P, et al. Right ventricular involvement in Fabry disease [J]. *J Am Soc Echocardiogr*, 2008, 21(11):1265-1268.
- [18] Graziani F, Lillo R, Panaioli E, et al. Prognostic significance of right ventricular hypertrophy and systolic function in Anderson-Fabry disease [J]. *ESC Heart Fail*, 2020, 7(4):1605-1614.
- [19] Ferrans VJ, Hibbs RG, Burda CD. The heart in Fabry's disease. A histochemical and electron microscopic study[J]. *Am J Cardiol*, 1969, 24(1):95-110.
- [20] Krämer J, Niemann M, Liu D, et al. Two-dimensional speckle tracking as a non-invasive tool for identification of myocardial fibrosis in Fabry disease [J]. *Eur Heart J*, 2013, 34(21):1587-1596.
- [21] Barbey F, Qanadli SD, Juli C, et al. Aortic remodelling in Fabry disease [J]. *Eur Heart J*, 2010, 31(3):347-353.
- [22] Monney P, Qanadli SD, Hajdu S, et al. Ascending aortic remodelling in Fabry disease after long-term enzyme replacement therapy [J]. *Swiss Med Wkly*, 2017, 147:w14517.
- [23] Putko BN, Wen K, Thompson RB, et al. Anderson-Fabry cardiomyopathy: prevalence, pathophysiology, diagnosis and treatment [J]. *Heart Fail Rev*, 2015, 20

- (2):179-191.
- [24] 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.
- [25] Jain R, Kalvin L, Johnson B, et al. Many Faces of Fabry's Cardiomyopathy[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2018, 11(4):644-647.
- [26] Patel V, O'Mahony C, Hughes D, et al. Clinical and genetic predictors of major cardiac events in patients with Anderson-Fabry Disease[J]. *Heart*, 2015, 101(12):961-966.
- [27] Kampmann C, Baehner FA, Whybra C, et al. The right ventricle in Fabry disease[J]. *Acta Paediatr Suppl*, 2005, 94(447):15-8; discussion 9-10.
- [28] Zamorano J, Serra V, Pérez de Isla L, et al. Usefulness of tissue Doppler on early detection of cardiac disease in Fabry patients and potential role of enzyme replacement therapy (ERT) for avoiding progression of disease[J]. *Eur J Echocardiogr*, 2011, 12(9):671-677.
- [29] Niemann M, Breunig F, Beer M, et al. Tei index in Fabry disease[J]. *J Am Soc Echocardiogr*, 2011, 24(9):1026-1032.
- [30] Liu D, Oder D, Salinger T, et al. Association and diagnostic utility of diastolic dysfunction and myocardial fibrosis in patients with Fabry disease[J]. *Open Heart*, 2018, 5(2):e000803.
- [31] Krämer J, Bijnens B, Störk S, et al. Left Ventricular Geometry and Blood Pressure as Predictors of Adverse Progression of Fabry Cardiomyopathy[J]. *PLoS One*, 2015, 10(11):e0140627.
- [32] Shanks M, Thompson RB, Paterson ID, et al. Systolic and diastolic function assessment in Fabry disease patients using speckle-tracking imaging and comparison with conventional echocardiographic measurements[J]. *J Am Soc Echocardiogr*, 2013, 26(12):1407-1414.
- [33] Krämer J, Niemann M, Liu D, et al. Two-dimensional speckle tracking as a non-invasive tool for identification of myocardial fibrosis in Fabry disease[J]. *Eur Heart J*, 2013, 34(21):1587-1596.
- [34] Mathur S, Dreisbach JG, Karur GR, et al. Loss of base-to-apex circumferential strain gradient assessed by cardiovascular magnetic resonance in Fabry disease: relationship to T1 mapping, late gadolinium enhancement and hypertrophy[J]. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2019, 21(1):45.
- [35] Labombarda F, Saloux E, Milesi G, et al. Loss of base-to-apex circumferential strain gradient: A specific pattern of Fabry cardiomyopathy? [J]. *Echocardiography*, 2017, 34(4):504-510.
- [36] 秦莹, 孙筱璐, 蒋文, 等. 心肌淀粉样变在心肌肥厚患者中的检出率及临床特点与预后分析[J]. *中国循环杂志*, 2022, 37(6):602-608.
- [37] Sado DM, White SK, Piechnik SK, et al. Identification and assessment of Anderson-Fabry disease by cardiovascular magnetic resonance noncontrast myocardial T1 mapping[J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2013, 6(3):392-398.
- [38] Hanneman K, Karur GR, Wasim S, et al. Left Ventricular Hypertrophy and Late Gadolinium Enhancement at Cardiac MRI Are Associated with Adverse Cardiac Events in Fabry Disease[J]. *Radiology*, 2020, 294(1):42-49.
- [39] van der Veen SJ, Körver S, Hirsch A, et al. Early start of enzyme replacement therapy in pediatric male patients with classical Fabry disease is associated with attenuated disease progression[J]. *Mol Genet Metab*, 2022, 135(2):163-169.
- [40] Citro R, Prota C, Ferraioli D, et al. Importance of Echocardiography and Clinical "Red Flags" in Guiding Genetic Screening for Fabry Disease[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9:838200.

(收稿日期:2023-04-26)