

· 指南解读 ·

《儿童心肌病的治疗策略：美国心脏协会的科学声明》解读

涂婧怡¹, 王显¹

【中图分类号】R542.2

【文献标志码】A

开放科学(源服务)标识码(OSID)



儿童心肌病是一种罕见并危及生命的疾病,每10万名儿童中有1名患病且病因众多^[1]。总体而言,心肌病仍然是儿童心脏移植的主要原因之一。2019年美国心脏协会(AHA)在《循环》杂志上在线发表了《儿童心肌病的分类和诊断: AHA科学声明》^[2],重点关注了儿童心肌病的分类和诊断。AHA在2023年6月发布的《儿童心肌病的治疗策略: AHA科学声明》^[3](以下简称《科学声明》)是关于儿童心肌病的治疗策略的后续伴随声明。

《科学声明》建议儿童心肌病的治疗基础是基于以下原则,这些原则适用于儿童心肌病的个性化治疗:①识别特定的心脏病生理学;②确定心肌病的根本原因,以便在适用的情况下进行针对原因的治疗(精准医学);③针对患者的相关临床环境应用相应的治疗方法。这些临床环境包括有发生心肌病风险的患者(心肌病表型阴性)、无症状的心肌病患者(表型阳性)、有症状的心肌病患者和终末期心肌病患者,并着重介绍扩张型心肌病(DCM)和肥厚型心肌病(HCM)及两个关注领域:儿童心肌病独特的病因变异,和有发病风险、患有无症状心肌病、患有症状性心肌病和晚期疾病的儿童在治疗中需要考虑的问题。对于左心室致密化不全(LVNC)、限制性心肌病(RCM)和心律失常性心肌病(Arrhythmogenic CM)的特定策略进行了讨论,但讨论细节较少(图1)。

《科学声明》建议基于先前的临床和研究经验,将成人心肌病治疗方案推广至儿童,并提出了在其中的问题和挑战,可能凸显出儿童心肌病的发病机制和与成人疾病相比,病理生理学的明显差异。这些差异可能会影响对儿童的治疗效果。因此,对于儿童心肌病的预防和缓解,除了对症治疗外,《科学声明》特别强调针对病因的精准治疗。

1 儿童心肌病的分期

既往AHA指南提出将成人心力衰竭(心衰)分为四阶段的治疗干预系统^[4]。该分期具体分为:①A期(有发病风险的阶段)患者处于心衰风险状态,但没有结构性心脏疾病或心衰症状;②B期(无症状阶段)的特点是有结构性心脏疾病但没有心衰的体征或症状;③C期(有症状阶段)的特点是存在心脏疾病且出现过目前或过去的心衰症状;④D期(终末阶段)为难治性心衰,即接受了最大程度的药物治疗仍有症状。根据这一分期,该《科学声明》将儿童

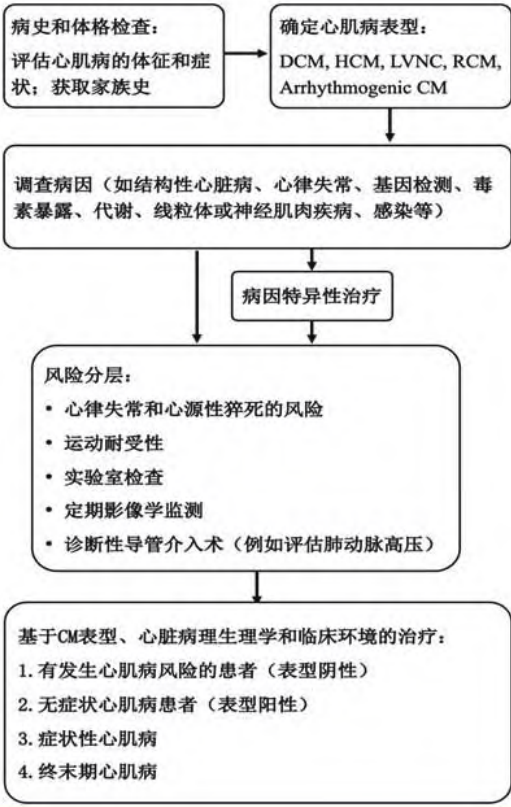


图1《科学声明》核心插图

注:CM:心肌病;DCM:扩张型心肌病;HCM:肥厚型心肌病;LVNC:左心室致密化不全;RCM:限制性心肌病;Arrhythmogenic CM:心律失常性心肌病

心肌病同样分为四个阶段,即有发生心肌病风险(表型阴性)、无症状心肌病(表型阳性)、有症状心肌病和终末期心肌病。

在过去的30年中,大量随机安慰剂对照临床试验表明,在伴有左心室射血分数降低的成人心衰患者中,某些药物可以降低住院率和死亡率。这些药物包括血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)或血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂(ARB)、 β 受体阻滞剂(β -blockers)、盐皮质激素受体拮抗剂(MRA)、血管紧张素受体/脑啡肽酶抑制剂(ARNI)、伊伐布雷定(ivabradine)和最近的钠-葡萄糖协同转运蛋白2(SGLT2)抑制剂。虽然AHA、美国心脏病学会(ACC)和欧洲心脏病学会(ESC)经常更新基于证据的目标导向治疗策略,但类似的证据基础尚未存在于儿童中。治疗儿童心衰的数据十分有限,当前儿童心衰的治疗指南主要基于专家共识,且通常反映成人目标导向医疗治疗的推荐,但证据可信度和总体质量较低,主要来自于单中心试验以及小规模的多中心试验。

基金项目:北京中医药大学2022年度基本科研业务费项目(2022-JYB-JBZR-033)

作者单位:¹ 100700 北京,北京中医药大学东直门医院 心血管研究所

通讯作者:王显,E-mail:wx650515@163.com

doi: 10.3969/j.issn.1674-4055.2024.01.01

2 扩张型心肌病

2.1 儿童扩张型心肌病发展至心衰的独特特征 儿童心衰的病理生理学与人类似，但越来越多的证据表明，由于DCM而产生的心肌适应性存在内在差异。儿童扩张型心肌病的自然史与成人DCM不同，死亡或移植通常发生在DCM发病2年内，许多儿童和青少年在就诊时已处于晚期疾病^[5,6]。如前所述，这些差异可能导致在接受成人治疗方案的心衰儿童临床试验中报告的不同反应。例如，患有原发性DCM的儿童和成人的总心肌 β -肾上腺素能受体表达均降低，但儿童下调 β -1和 β -2肾上腺素能受体，而成人仅下调 β -1肾上腺素能受体^[7]。这种差异性受体表达可能会影响儿童对非选择性 β 受体阻滞剂药物（如卡维地洛）的反应，因药物阻断已下调的 β -2肾上腺素能受体的效果尚不清楚。

关于磷酸二酯酶系统，原发性DCM的儿童和成人心肌环磷酸腺苷浓度均表现出降低，仅在接受磷酸二酯酶-3（PDEⅢ）抑制剂（如米力农）治疗的儿童中才有所改善，在成人中仍然很低。虽然长期使用PDEⅢ抑制剂治疗成人之心衰会导致发病率和死亡率的增加，但是多个临床报告显示长期使用米力农对于儿童来说是安全和有效的，可作为心衰的口服治疗或移植的过渡期^[8-10]。然而，目前尚无关于心衰儿童长期使用PDEⅢ抑制剂的大型研究。

DCM儿童的心脏超声显示左心室扩张和收缩功能下降，但心脏纤维化、心肌细胞肥大、炎症和毛细血管流失等不良心脏改变的程度要比患心衰的成人低。与年龄匹配的无心衰患者相比，CD34染色评估的冠状微血管密度在DCM儿童中比成人更高^[11]。值得注意的是，这些发现似乎与DCM确诊时间或心血管合并症（如高血压，慢性肾脏疾病，糖尿病）无关。

其他研究显示，非心衰儿童与心衰儿童的干细胞及其信号传导存在差异。在对37例儿童DCM心脏进行的全局转录组研究中，与同龄的非心衰供体对照组相比，与多能干细胞信号传导有关的基因、细胞生长和分化相关的基因发生了异常变化^[12]。这些结果证实了一个发现，即处于终末期心衰的儿童比同龄的先天性心脏病但心脏功能正常的儿童拥有更多的心脏干细胞^[13]。在另一项对取出的HCM心脏的研究中，成年人的心脏中上调了与肌纤维重塑、炎症和脂肪酸代谢相关的基因，而儿童的心脏中上调了与细胞粘附、离子和跨膜运输相关的基因^[11]。

重要的一点是，成人和儿童之间DCM的差异不仅局限于心脏组织。与同龄健康对照者相比，DCM儿童的1310种血浆蛋白中有20个肽和蛋白质在明显增加，且循环蛋白质标记物在儿童和成人患者中也存在巨大差异^[14]。许多研究已经评估了将微小RNA（microRNA）作为成人之心衰的生物标志物的价值，尽管对儿童的研究较少，但与DCM成人相比，儿童中循环的microRNA谱是较为特殊的。研究显示，4个microRNA（microRNA-155，-636，-646，-639）在需要心脏移植的DCM儿童和恢复心室功能的儿童之间是存在调节差异的^[15,16]。这4个microRNA都不是成人DCM的生物标志物。尽管这些研究受到其横断面性质的限制，但它们为理解与儿童DCM相关的新型分子和生物标志物特征提供了框架，强调了更好地理解该疾病机制和确定适合年龄治疗方法的重要性。

2.2 有发生DCM风险的儿科患者的治疗（表型阴性） ACC和AHA实践指南任务组制定了一种强调心脏病预期进展的心衰分类。该方案强调了一个重要的可能性，即对于处于A期的患者来说，进一步出现心衰的进展是可以被延迟或预防。

在儿科中，与该期关联度最高的疾病之一是肌营养不良症。肌营养不良症，包括杜氏肌营养不良症（DMD）和较轻的贝克肌营养不良症，是由于肌营养不良引起的一组神经肌肉疾病。现有试验在A期治疗这种疾病。尽管肌营养不良症的主要表现是骨骼肌无力，但DCM的发病率会在该群体里随年龄增长。在DMD的男性个体中，大于50%的人在10岁时会有心脏受累情况，18岁后有90%的人出现心脏功能障碍^[17]。

目前治疗肌营养不良症的指南建议，处于A阶段（有风险）患者在青春期前开始ACEI疗法。初步研究表明，ACEI可以延迟DCM的进展并最终改善生存质量^[18,19]。

与DMD相关的脱氧核糖核酸缺失患者中约70%可通过单外显子跳跃进行治疗^[20]。美国食品和药物管理局批准了四种每周静脉注射的反义寡核苷酸（AON）来解决这个问题。AON由20~30个核苷酸组成，它们作用于mRNA前体，将突变的外显子剪切出来，从而将帧移位突变转变为较轻的帧内突变。然而，此疗法只限于某些突变，且由于它提供的正常肌萎缩蛋白含量<5%，在组织渗透和效率上存在问题^[21]。AON疗效未知。

目前正在研究产生肌萎缩蛋白的腺相关病毒基因疗法。理论上，腺相关病毒基因疗法可用于治疗所有形式的DMD，无论突变如何，且只需给药一次。此外，该治疗方法所产生的肌萎缩蛋白数量比AON治疗更多，且通过使用特定心脏和骨骼肌促进因子可产生其在心脏的表达^[22]。如果成功，肌萎缩蛋白将是儿童早期心肌病的第一种基因疗法。

最后，精确基因编辑技术对于发展基因疗法具有很大的潜力。特别是通过载体为腺相关病毒的CRISPR/Cas9核酸酶传递基因组编辑已经在临床研究中被证明是可行的。这些研究旨在恢复基因阅读框架，以产生一个被截断但部分活性的蛋白质，这种方法与AON治疗相似。和基因疗法一样，基因编辑可能只需给药一次。鉴于某些腺相关病毒血清型对心脏的亲合力，也许能达到治疗预期。

2.3 儿童心脏肿瘤治疗 过去几十年来，癌症治疗的进展和护理标准化大大提高了儿童癌症幸存者的数量。所有接受心脏毒性癌症治疗的儿童都有患心力衰竭（A期疾病）的风险。心血管并发症，如心肌病（从扩张型向限制型生理学的转变）以及瓣膜和血管功能障碍，可能导致心衰，癌症幸存者中的发生率较一般人群高。这些并发症可能会威胁到儿童和早期成年期的癌症治疗的成功。

除了心血管疾病的常见危险因素外，癌症幸存者心脏毒性的危险因素包括较高的蒽环类药物剂量、将心脏纳入治疗野的放射治疗、诊断时年龄较小、女性和潜在的心血管疾病。此外，新的癌症治疗可能会产生心肌毒性。嵌合抗原受体T细胞疗法是指通过基因修饰技术，使T细胞激活后靶向癌细胞。在这个过程中，患者存在细胞因子释放综合征的风险，这可能导致重大的心脏相关不良事件，包括心衰。在A阶段进行治疗可以预防与此综合征相关的心血管事件。如抗白细胞介素-6受体拮抗剂如托珠单抗可在此

阶段减少发病率和死亡率。小分子抑制剂如酪氨酸激酶抑制剂已成为某些儿童癌症的一线治疗,并可能对治疗癌症复发有用。监测急性和早期发作的心脏毒性反应,包括心衰、心包积液和高血压,对于识别新型和传统化疗药物的心血管副作用十分必要。

免疫检查点抑制剂在成人治疗癌症中的应用越来越多,现在也开始在儿童中进行研究。这些抑制剂的心脏毒性效应包括免疫介导的心肌炎,约占癌症成人患者的1%。这些心脏毒性效应可以进行风险分层,以指导制定预防措施,减少对心肌的进一步损害^[23,24]。

对于暴露于心脏毒性癌症治疗的儿童,在A期开始治疗的重要性逐渐在医疗专业工作者中得到认可。此外,现在可以识别出可能增加蒽环类药物心脏毒性风险的几种基因变异,这些变异可以确定最有可能从预防性治疗中获益的患者,并同时给予铁螯合剂右丙亚胺。

目前的证据不支持使用标准的心衰口服药来预防无症状儿童的治疗相关心脏毒性。

现有共识及声明强调了初级预防策略,例如管理可改变的心血管危险因素(高血压、高脂血症、肥胖、糖尿病)和使用心脏保护药物^[25,26]。右丙亚胺可以预防或减少成人和儿童与蒽环类药物相关的心脏毒性,而不会降低癌症治疗的有效性或增加继发性恶性肿瘤的发生率。右丙亚胺是美国食品和药物管理局批准用于成人心脏毒性一级预防的唯一药物,并已成为儿科罕见药(Orphan drug)。

如前所述,治疗有发生DCM风险的表型阴性儿科患者策略用于患有营养不良的儿童和癌症儿童,可能提高这些高风险患者的生存率并改善其生活质量。确定基于遗传、机制或生活方式改变的方法来治疗患有A期疾病和其他心肌病的儿童可改善疾病的预防和结果。

2.4 无症状表型阳性儿童扩张型心肌病的治疗 鉴别此阶段患者主要取决于筛查那些有心肌病家族史的患者是否存在相关的遗传变异,或者筛查如肌营养不良症或儿童癌症幸存者等高危人群,这些人群可能会患有DCM,且需要定期监测以查看是否出现DCM。当在没有已知危险因素的儿童中发现心肌病时,建议进行基因检测面板或全外显子测序。如在病例患者中检测到病理性或可能是病理性的基因变异,则应提示进行具有心肌病风险的一系列一线血亲的遗传风险评估。美国心力衰竭协会建议对有DCM一级亲属的儿童进行筛查:年龄在0~5岁儿童每年筛查一次,6~12岁儿童每1~2年筛查一次,13~19岁儿童每1~3年筛查一次,20~50岁成年人每2~3年筛查一次,50岁以上的成年人每5年筛查一次^[27]。

在这个阶段,治疗策略的重点是治疗风险因素、在适用的情况下干预结构性心脏病,并使用ACEI开始药物治疗。

2.5 治疗有症状的扩张型心肌病儿童患者 目前针对C期心衰成人的指南建议使用ARNI、 β 受体阻滞剂、MRA和SGTL2抑制剂联合治疗,如果 β 受体阻滞剂不能充分降低心率,则加用伊伐布雷定。对于持续有症状的黑人患者,建议联合使用胍屈嗪和硝酸异山梨酯。

尽管没有大型随机对照试验确定儿童C期心衰的有效疗法,但大多数儿童心肌病临床研究都集中在这些患者身上。一项试验发现接受卡维地洛治疗的患者的左心室收缩

分数确实有所改善^[28]。此外,后续分析发现,接受卡维地洛治疗的儿童存在脑钠肽浓度降低和左心室尺寸减小的超声心动图证据^[28,29]。

在最近的一项比较伊伐布雷定与安慰剂的2/3期随机试验中^[30],伊伐布雷定组患儿左心室射血分数显著提高,脑钠肽浓度降低,功能状态有改善的趋势,并且接受伊伐布雷定治疗的儿童中有70%实现了静息心率降低20%的目标,而对照组仅12%的人完成。这项研究使伊伐布雷定成为美国食品和药物管理局批准的第一种用于治疗6个月龄及以上有症状的心衰儿童的药物。

最近一项试验^[31]比较了沙库巴曲/缬沙坦与依那普利对儿科心衰的疗效。根据初步数据分析显示,与接受依那普利的受试者相比,接受沙库巴曲/缬沙坦治疗的1~18岁受试者的脑钠肽水平有所改善,美国食品和药物管理局批准该药物用于1岁以上的儿童年龄。然而,当分析研究的主要结果时,在随机分组12个月后,两组之间的心衰结果指标没有差异,包括脑钠肽水平^[1]。这项研究对未来使用这种组合药物的影响仍有待确定。

《科学声明》通过报告^[32]发现在2000~2010年间,与1990~2000年间相比,死亡率(心脏移植率无明显变化)显著降低。考虑这一改善的原因可能是由于改善了急性和慢性心衰儿童治疗的整体。尽管这只是一个关联性发现,但它与在同一时期进行的其他研究的结果一致。此外,它与观察到儿童心脏病学专家越来越多地使用ACEI、 β 受体阻滞剂以及MRA等药物治疗这些患者的观察结果一致。

针对三期C级(有症状)疾病的机制而设计的新疗法效果良好。肌球蛋白激活剂(omecantiv mecarbil)直接作用于肌节,可改善降低射出分数的成人的心肌收缩力。SGLT2抑制剂也可通过改善心肌细胞的被动刚度来改善肌节功能。

成人基因突变导致有症状DCM中的遗传靶点治疗可以增帮助我们儿童相关遗传变异的理解,改善个性化风险分层,并为开发靶向疗法提供基础。

2.6 终末期儿童扩张型心肌病的治疗 AHA分类的D期心衰指的是难治性心衰,即使接受了最大程度的药物治疗仍有症状。这些患者可能受益于专门的介入策略,如机械循环支持、连续静脉输注正性肌力药物、心脏移植以及姑息治疗或临终关怀。虽然DCM的急性失代偿心衰通常是显而易见的,但从C期到D期的慢性心衰的逐渐恶化可能不太明显。鉴定D期心衰至关重要,考虑到治疗选择有限,且存在显著的发病率和死亡率。目前针对DCM晚期心衰儿童的治疗指南建议对经过最大程度药物治疗但仍存在症状的D期儿童进行心脏移植评估。根据当前的成人心衰指南,对于病情严重的D期疾病患者,如果存在急性血流动力学威胁,可合理运用包括经皮心室辅助装置(VAD)在内的非持久性机械循环支持选项作为恢复或决定心脏移植的桥梁。

作为过渡到心脏移植的桥梁,体外膜肺氧合(ECMO)一直是儿童晚期心衰的标准治疗,但它与高的死亡率和低出院存活率相关。根据国际心肺移植协会关于儿童心衰管理的指南,对于严重心衰的儿童采用持久机械循环辅助装置可以作为心脏移植、候选治疗或目的治疗的桥梁,是可以获益的^[33]。在儿童DCM中,机械辅助装置的使用显著降低了等待移植的患童的心衰死亡率。

连续家庭输注强心剂是一种姑息性治疗,虽然其与高死亡率相关,但可用于改善晚期心衰且不适合心脏移植或机械循环支持治疗的DCM患者的生命终期质量,并减少再入院率。在D期心衰的早期阶段应考虑姑息治疗,以帮助明确父母和孩子的治疗目标。在疾病谱覆盖的难治性心衰治疗方面,逐渐积极干预过渡到姑息治疗,以提高生活质量。

2.7 心肌恢复 心衰儿童的完全恢复是较为罕见的。儿童心肌病登记处(PCMR)报道,患有DCM的儿童中,仅22%的儿童在确诊后2年内恢复了正常心脏功能。年龄<10岁且心室扩张较轻的儿童更有可能完全康复^[6]。在恢复正常心室大小和功能的儿童中,有9%在2年内最终进行了心脏移植或死亡,表明存在心衰复发的风险^[6]。

机械辅助通道与药物治疗相结合的力量可以逆转心衰的进展。然而,尽管相关机械辅助装置的卸载可导致心肌形态和功能方面的有利变化,但能够实现VAD取出的恢复较罕见。

3 评估和管理儿童肥厚型心肌病

儿童HCM的病因是多样的,除了母体糖尿病外,几乎都是遗传性的。不同病因的临床表现、预后和治疗反应差异显著,这表明管理的第一步是确定起源。此外,肌纤维蛋白突变人类心肌病登记处(SHaRe)确定了特定的肌纤维蛋白突变可为重要的风险预测因子。总体而言,病理性或可能病理性的肌节蛋白突变使死亡、移植、左心辅助装置植入和卒中的风险最高。此外,肌节蛋白基因中出现未知重要性的变异也可能具有临床意义。

尽管病因特异性疗法很少,但随着疾病特异性疗法的普及,病因特异性诊断的重要性正在上升。如 α -葡萄糖苷酶替代疗法或使用腺病毒相关病毒载体的 α -葡萄糖苷酶体内基因转移目前正处于庞贝病的1期试验阶段^[34]。在PTPN11基因突变引起的努南综合征小鼠中,低剂量达沙替尼能提高心肌细胞的收缩能力和功能^[35]。曲美替尼是一种高度选择性的MEK1/2可逆异构抑制剂,适用于治疗RAS/丝裂原活化蛋白-丝裂原活化蛋白激酶突变的癌症。它已被用于逆转两个新生儿的RIT1突变、Noonan综合征、HCM和严重肥厚所致的心衰和瓣膜阻塞^[36]。而在2例其他患者中,曲美替尼与17个月内左室肥厚和瓣膜阻塞的减少有关,并使N末端脑钠肽前体(NT-proBNP)浓度恢复到正常水平^[37]。最后,mavacamten是一种前景广阔的新型非突变特异性负调节剂,直接降低肌纤维内力的生成,显著减少NT-proBNP和心肌肌钙蛋白I的浓度,并与阻塞性HCM成人的健康状态改善有关^[38,39]但关于以上用药对治疗儿童HCM仍需要更高等级的临床证据。

3.1 治疗儿童肥厚型心肌病的策略 儿童患者均可能在处于A、B、C、D四个阶段时寻求治疗。虽然儿童DCM的主要症状通常是进行性的心衰,并符合心衰进展的概念,但HCM的症状通常与心衰无关,或可能需要在多个临床环境中进行治疗。这一问题与HCM相关的突发性猝死的治疗相关,这与HCM的无症状、有症状或晚期疾病的儿童HCM患者有关。

3.2 有发生肥厚型心肌病风险的儿科患者的治疗管理(表型阴性) 目前的指南建议,基因型阳性、表型阴性患者 and 所有受累个体一级亲属的儿童在青春期每1~2年进行一次超声心动图筛查,成年后每3~5年进行一次^[40]。

一项针对早期表型病变但没有左心室肥大的患者的研

究表明,钙通道阻滞剂地尔硫卓可能改善患者早期左心室重构^[41]。VANISH研究发现,高剂量的厄贝沙坦根据年龄和体重调整至目标剂量并维持2年时间,在左心室肥大患者中比安慰剂更有效地改善心脏结构和功能^[42-44]。

3.3 肥厚型心肌病患者猝死风险的管理 对于符合HCM诊断标准的无症状儿童,建议进行常规诊断测试以评估其猝死风险。纵向测试的目标降低猝死风险的机率,为新发症状提供早期干预,并检测是否存在肺动脉高压的发展。定期进行心电图、超声心动图、运动测试和动态监测是儿童HCM的主要诊断工具,建议在青春期前每1~2年进行一次,在青春期间每年进行一次。

儿童HCM的预后预测模型通常依赖于从成人数据推断而来的数据,因为儿童特定风险因素的信息十分有限。因此在管理患有HCM的儿童时,植入型心律转复除颤器(ICD)仍作为主要预防措施,但目前这种决策在很大程度上仍依赖于成人的数据。

HCM患儿运动相关猝死风险的管理始终是个有争议的话题,主要由于其罕见性、有限的相关数据以及在这一人群中确定风险与效益比的挑战,因此这是依赖于共识而不是基于数据的建议。轻度至中等强度运动与改善心肺健康、身体功能和生活质量有关,不推荐限制这些活动。尽管先前美国心脏协会建议排除高强度运动以预防运动相关猝死,但目前尚不清楚放宽运动决策是否会改变心源性猝死(SCD)的风险。

3.4 考虑植入植入型心律转复除颤器(ICD) 目前发布的用于散发性HCM成人一级预防的ICD植入指南包括有记录的心脏骤停,持续性室性心动过速,或2个或更多以下风险因素的综合评分:一级亲属发生心脏猝死(SCD)、巨大左心室壁增厚(≥ 30 mm)、 ≥ 2 次近期晕厥发作,临床病史怀疑为心律失常、左室心尖动脉瘤和射血分数降低。这些建议与针对16~18岁青少年的建议相同,并建议青少年参与共同决策。因可能需要全身麻醉,一般不在青春期前进行心脏磁共振成像以评估晚期钆增强(2B推荐)。鉴于意外电击的风险以及与在幼儿中放置ICD相关的其他风险,植入ICD的建议在应用于儿童时必须按年龄分层。目前针对儿童ICD植入的AHA指南和成人一致,但需要将年轻患者长期植入ICD的相对较高并发症率纳入考虑后,才可进行ICD植入^[40]。

3.5 有症状的肥厚型心肌病患儿治疗 对于HCM患者的症状管理方法因临床经验及观察性研究的数据不足而高度不确定,因此各种做法不尽相同。有些专家认为应仅为有症状的患者提供药物治疗,而有些则认为应对任何有中等或以上左室流出道狭窄的患者开启治疗,通常使用 β 受体阻滞剂为先。对于HCM患者的猝死风险管理,需要考虑从无症状到晚期患者的多种情况。针对性地减缓左室流出道阻塞的药物或手术治疗是减轻胸痛、呼吸急促和疲劳症状的主要策略。 β 受体阻滞剂和钙通道阻滞剂通常作为首选治疗方法(一线治疗)。丙吡胺已单独使用或与上述药物之一联合使用,尽管该药物的儿科经验远低于成人。

① β 受体阻滞剂是HCM患者最常用的药物,用于缓解胸痛和呼吸困难。它们也用于控制心律失常患者的心率。非血管扩张性 β 受体阻滞剂在患有梗阻的HCM患者中备受青睐,以避免加重流出梯度。

②非二氢吡啶类钙通道阻滞剂（如维拉帕米）被认为通过增加舒张期松弛来改善呼吸困难和运动耐力，从而降低舒张期左心室压和平均心房压。它们还可以改善微血管功能并增加心肌灌注，这被认为是它们减轻胸痛的机制。口服维拉帕米在儿童甚至新生儿中耐受性良好。

③丙吡胺是一种具有负性肌力特性的抗心律失常药物，可与 β 受体阻滞剂或钙通道阻滞剂联合用作二线治疗。丙吡胺抑制多个离子通道，从而降低钙瞬变和力的产生，最终减少左心室流出道梗阻。然而，丙吡胺可延长QTc并加速房室结传导，因此通常不用作一线治疗。

④经皮注射无水酒精或线圈隔离冠状动脉间隔支穿孔后的室间隔梗死可以减少室间隔厚度和降低左室流出道梗阻，改善症状并提高成年人的运动耐受性。但在儿童中使用该技术的经验几乎没有，且年轻儿童的冠状动脉较小，再考虑室间隔梗死的终身后果。目前不建议在儿童期和青年期常规使用酒精室间隔消融术。

⑤对有症状的主动脉瓣下狭窄患者采用室间隔肌纵深切开术或肥厚性室间隔心肌部分切除术可使几乎所有患者的症状得到改善，大多数现代研究已经记录了当由高水平、经验丰富的HCM外科医生在成年患者中执行该手术时，成功率高、接近零死亡率和少量并发症。儿童的结果与成人报告的结果相似，5年存活率高达98.6%^[45,46]。由于心室内血流模式得到改善，二尖瓣反流通常随着肌切除术而改善，手术允许对有潜在二尖瓣异常的患者同时进行二尖瓣修复术。因为新生儿和婴儿年龄组存在持续的心肌生长和相关疾病状态，故梗阻复发是可能的。

3.6 终末期儿童肥厚型心肌病的治疗 终末期 HCM 患者通常出现无法控制的心衰、心律失常或肺动脉高压等并发症，需要专门的干预措施。这种所谓的终末期疾病的疾病模式通常表现为限制性生理（收缩功能相对保留的非顺应性心室）或进展（转变）为收缩功能障碍，通常伴有心室扩张。传统上，心脏移植用于已进展至终末期的HCM患者，终末期定义为左室收缩衰竭且射血分数 $<50\%$ 。对于最大抗心律失常治疗和消融治疗无效的顽固性室性心律失常的HCM患者，也应考虑心脏移植评估。一部分患者转变为严重的限制性生理，有发展为肺动脉高压的风险。这些患者需要经常监测肺血管阻力，以确保他们有资格进行心脏移植。简而言之，对于少数出现无法控制的收缩功能或舒张功能障碍所致的充血性心衰的儿童HCM患者，心脏移植是唯一的选择，且这些儿童需进行细致的纵向监测，以防患肺动脉高压。

4 罕见心肌病

4.1 非致密性心肌病 LVNC与潜在的慢性健康状况（慢性多囊肾病、镰状细胞病），先天性心脏病（如Ebstein异常）和各种表型的心肌病有关，包括DCM，HCM和限制性心肌病（RCM）。虽然在儿童和成人中观察到了这种表现，但儿童患者更常见地伴有先天性心脏病、异常基因，或者二者兼有（包括肌节基因中的单个致病变异和单个个体中的多个遗传异常）。

与心肌病相关的LVNC治疗通常遵循相关表型（DCM、HCM或RCM）的治疗。与左心室并发症相关的血栓形成风

险引起了建议，当LVNC与心肌病表型相关联但与正常心脏结构和功能无关时，应进行抗血栓治疗。目前用于分层这种患者群体的血流动力学和成像特征有限，使得开始抗血栓治疗的时间和具体治疗方式不清楚。

4.2 限制性心肌病 RCM是一种罕见的心肌疾病，其特点是心室充盈受限，导致肺血管阻力进行性升高和非扩张性双心室衰竭，收缩功能相对保留。儿童RCM预后差，超过一半的儿童在明确诊断2年内死亡或需要心脏移植。儿童RCM与肌节和非肌节突变相关。大多数情况下，无法确定限制性心肌病的明显原因，故需要个体化的治疗方法。

心脏移植是首选的长期生存治疗方法，但对于这些患者列入移植名单的最佳时机尚不清楚。心律失常、血栓栓塞疾病、舒张期和最终收缩期心衰以及进行性肺动脉高压与不良预后相关，可能指导确定移植的时机。

所有RCM儿童应长期监测肺血管阻力，任何重要发现都应引起考虑移植的评估。

儿童RCM的血栓形成发生率较高，因此建议在诊断时采用抗血栓和抗凝治疗。

RCM患者的容量状态管理可能具有挑战性；他们依赖高充盈压力来维持心输出量，过度利尿可能导致全身灌注减少。应谨慎使用 β 受体阻滞剂或钙通道阻断剂以延长充盈时间或治疗心律失常，因为这些药物可能不容易被耐受。

使用ACEI和ARB在RCM中有益影响的数据不足，这些药物可能不容易被耐受。

基因组学的发展可能有助于确定导致心肌限制的细胞和分子机制，并确定潜在的干预策略的靶点。

4.3 心律失常性心肌病（Arrhythmogenic CM） 《科学声明》讨论了心律失常性右心室心肌病/发育异常（ARVC）和桥粒细胞病相关的心室CM的治疗策略。通常沿用了HCM中类似并发症的治疗方法。心衰和左心室功能障碍的治疗管理策略以类似的方式遵循DCM的治疗管理策略。运动会增加ARVC患者的心律失常风险和结构功能障碍。

5 目前尚未在临床实践中广泛使用的治疗方法

5.1 肺动脉结扎术 肺动脉结扎术已成为婴儿DCM晚期、具有保留正常右心室功能的可行治疗替代方案。这项研究扩展到对来自11个不同国家的参与者的多中心回顾性分析（世界网络报告），发现肺动脉结扎术与DCM患者的显著改善有关^[47]。有多中心回顾性分析和世界网络报告发现，肺动脉结扎术与约1/3至1/2的DCM儿童的心肌功能恢复有关^[47]。

5.2 基于细胞的治疗方法 一些干细胞研究表明，成年人的心功能和左心室尺寸得到了改善。DCM动物模型中的初步数据显示心脏功能改善，心肌纤维化减少。虽然一些儿科病例报告未描述出显著的疗效^[48,49]，但部分研究报告显示，干细胞治疗可以提高DCM儿童射血分数，并降低左心室舒张末期容积^[50,51]。

6 结语

此《科学声明》因为缺乏儿童心肌病治疗相关的更高等级循证证据，故AHA采用了科学声明而非临床指南的形式对这一领域的现状给出了当前的观点。《科学声明》强调了儿童和成人心肌病和心力衰竭类型及治疗之间的重要差异，并根据现有试验和证据作出了相关指导和建议。相

比成人, 儿童心脏病临床试验面临更多障碍。尽管在某些疾病或年龄组中借鉴成人研究的结果可能是合理的, 但并不适用于所有疾病。

该《科学声明》对当前儿童心肌病的临床治疗与管理具有重要的指导意义, 并凸显了制定关于心肌病和心衰儿童护理和诊疗标准的重要性, 强调了发展精准医学的指导性地位, 启示了我们加速推进儿童心肌病和心衰相关领域的多中心数据网络建设及数据共享, 进而帮助提高儿童心肌病的诊疗水平, 改善心肌病儿童群体的生存质量。

参考文献

- [1] 张红菊,徐丽媛,靳璟,等. 儿童肥厚型心肌病的超声心动图及临床特征分析[J]. 心肺血管病杂志,2022(5):041.
- [2] Lipshultz SE, Law YM, Asante-Korang A, *et al.* Cardiomyopathy in children: classification and diagnosis: a scientific statement from the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2019, 140(1): e9–e68.
- [3] Carmel B, Steven DC, Shelley DM, *et al.* Treatment Strategies for Cardiomyopathy in Children: A Scientific Statement From the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2023, 148(2): 174–95.
- [4] Hunt SA, Baker DW, Chin MH, *et al.* ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines[J]. *Circulation*, 2001, 104(24): 2996–3007.
- [5] Towbin JA, Lowe AM, Colan SD, *et al.* Incidence, causes, and outcomes of dilated cardiomyopathy in children[J]. *JAMA*, 2006, 296(15): 1867–76.
- [6] Everitt MD, Sleeper LA, Lu M, *et al.* Recovery of echocardiographic function in children with idiopathic dilated cardiomyopathy: results from the Pediatric Cardiomyopathy Registry[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63(14): 1405–13.
- [7] Miyamoto SD, Stauffer BL, Nakano S, *et al.* Beta-adrenergic adaptation in paediatric idiopathic dilated cardiomyopathy[J]. *Eur Heart J*, 2012, 35(1): 33–41.
- [8] Packer M, Carver JR, Rodeheffer RJ, *et al.* Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure: the PROMISE Study Research Group[J]. *N Engl J Med*, 1991, 325(21): 1468–75.
- [9] Price JF, Towbin JA, Dreyer WJ, *et al.* Outpatient continuous parenteral inotropic therapy as bridge to transplantation in children with advanced heart failure[J]. *J Card Fail*, 2006, 12(2): 139–43.
- [10] Berg AM, Snell L, Mahle WT. Home inotropic therapy in children[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2007, 26(5): 453–7.
- [11] Patel MD, Mohan J, Schneider C, *et al.* Pediatric and adult dilated cardiomyopathy represent distinct pathological entities[J]. *JCI Insight*, 2017, 2(14): e94382.
- [12] Tatman PD, Woulfe KC, Karimpour-Fard A, *et al.* Pediatric dilated cardiomyopathy hearts display a unique gene expression profile[J]. *JCI Insight*, 2017, 2(14): e94249.
- [13] Wehman B, Sharma S, Mishra R, *et al.* Pediatric end-stage failing hearts demonstrate increased cardiac stem cells[J]. *Ann Thorac Surg*, 2015, 100(2): 615–22.
- [14] Gropler MRF, Lipshultz SE, Wilkinson JD, *et al.* Pediatric and adult dilated cardiomyopathy are distinguished by distinct biomarker profiles[J]. *Pediatr Res*, 2022, 92(1): 206–15.
- [15] Miyamoto SD, Karimpour-Fard A, Peterson V, *et al.* Circulating microRNA as a biomarker for recovery in pediatric dilated cardiomyopathy[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2015, 34(5): 724–33.
- [16] Kennel PJ, Schulze PC. A review on the evolving roles of miRNA-based technologies in diagnosing and treating heart failure[J]. *Cells*, 2021, 10(11): 3191.
- [17] Nigro G, Comi LI, Politano L, *et al.* The incidence and evolution of cardiomyopathy in Duchenne muscular dystrophy[J]. *Int J Cardiol*, 1990, 26(3): 271–7.
- [18] Feingold B, Mahle WT, Auerbach S, *et al.* Management of cardiac involvement associated with neuromuscular diseases: a scientific statement from the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2017, 136(13): e200–e231.
- [19] Buddhe S, Cripe L, Friedland-Little J, *et al.* Cardiac management of the patient with duchenne muscular dystrophy[J]. *Pediatrics*, 2018, 142(Suppl 2): S72–S81.
- [20] Yokota T, Duddy W, Partridge T. Optimizing exon skipping therapies for DMD[J]. *Acta Myol*, 2007, 26(3): 179–84.
- [21] Johnston JR, McNally EM. Genetic correction strategies for Duchenne muscular dystrophy and their impact on the heart[J]. *Prog Pediatr Cardiol*, 2021, 63: 101460.
- [22] Duan D. Systemic AAV micro-dystrophin gene therapy for Duchenne muscular dystrophy[J]. *Mol Ther*, 2018, 26(10): 2337–56.
- [23] Lipshultz SE, Adams MJ, Colan SD, *et al.* Long-term cardiovascular toxicity in children, adolescents, and young adults who receive cancer therapy: pathophysiology, course, monitoring, management, prevention, and research directions: a scientific statement from the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2013, 128(17): 1927–95.
- [24] Armstrong GT, Oeffinger KC, Chen Y, *et al.* Modifiable risk factors and major cardiac events among adult survivors of childhood cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(29): 3673–80.
- [25] Alexandre J, Cautela J, Ederhy S, *et al.* Cardiovascular toxicity related to cancer treatment: a pragmatic approach to the American and European cardio-oncology guidelines[J]. *J Am Heart Assoc*, 2020, 9(18): e018403.
- [26] Armenian SH, Hudson MM, Mulder RL, *et al.* Recommendations for cardiomyopathy surveillance for survivors of childhood cancer: a report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group[J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(3): e123–e136.
- [27] Hershberger RE, Givertz MM, Ho CY, *et al.* Genetic evaluation of cardiomyopathy: a Heart Failure Society of America practice guideline[J]. *J Card Fail*, 2018, 24(5): 281–302.
- [28] Shaddy RE, Boucek MM, Hsu DT, *et al.* Carvedilol for children and adolescents with heart failure: a randomized controlled trial[J]. *JAMA*, 2007, 298(10): 1171–79.
- [29] Petko C, Minich LL, Everitt MD, *et al.* Echo-cardiographic evaluation of children with systemic ventricular dysfunction treated with carvedilol[J]. *Pediatr Cardiol*, 2010, 31(6): 780–4.
- [30] Bonnet D, Berger F, Jokinen E, *et al.* Ivabradine in children with dilated cardiomyopathy and symptomatic chronic heart failure[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 70(10): 1262–72.
- [31] Shaddy R, Canter C, Halnon N, *et al.* Design for the sacubitril/valsartan (LCZ696) compared with enalapril study of pediatric patients with heart failure due to systemic left ventricle systolic dysfunction (PANORAMA-HF study)[J]. *Am Heart J*, 2017, 193: 23–34.
- [32] Singh RK, Canter CE, Shi L, *et al.* Survival without cardiac transplantation among children with dilated cardiomyopathy[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 70(21): 2663–73.
- [33] Kirk R, Dipchand AI, Rosenthal DN, *et al.* The International Society for Heart and Lung Transplantation guidelines for the management of pediatric heart failure: executive summary[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2014, 33(9): 888–909.
- [34] Colella P, Mingozzi F. Gene therapy for Pompe disease: the time is now[J]. *Hum Gene Ther*, 2019, 30(10): 1245–62.
- [35] Yi JS, Huang Y, Kwaczala AT, *et al.* Low-dose dasatinib rescues cardiac function in Noonan syndrome[J]. *JCI Insight*, 2016, 1(20): e90220.

(下转12页)

- 3126–37.
- [5] Adriaenssens T, Joner M, Godschalk TC, *et al.* Prevention of Late Stent Thrombosis by an Interdisciplinary Global European Effort (PRESTIGE) Investigators. Optical Coherence Tomography Findings in Patients With Coronary Stent Thrombosis: A Report of the PRESTIGE Consortium (Prevention of Late Stent Thrombosis by an Interdisciplinary Global European Effort)[J]. *Circulation*, 2017, 136(11):1007–21.
 - [6] Synnæstvedt MB, Chen C, Holmes JH. CiteSpace II: visualization and knowledge discovery in bibliographic databases[J]. *AMIA Annu Symp Proc*, 2005, 2005:724–8.
 - [7] 陈悦, 陈超美, 胡志刚, 等. 引文空间分析原理与应用: CiteSpace实用指南[M]. 北京: 科学出版社, 2020: 14.
 - [8] 陈悦, 陈超, 刘则渊, 等. CiteSpace知识图谱的方法论功能[J]. *科学研究*, 2015, 33(2):242–53.
 - [9] 侯召猛, 苏少亭, 周红海. 基于CiteSpace的2012–2021年强直性脊柱炎研究热点的文献计量与可视化分析[J]. *中华风湿病学杂志*, 2023, 27(2):96–101, c2–1–c2–4.
 - [10] 中国心血管健康与疾病报告编写组. 中国心血管健康与疾病报告2022概要[J]. *中国循环杂志*, 2023, 38(6):583–612.
 - [11] Zhang AJ, Xg A, Jing KA, *et al.* Intravascular Ultrasound Versus Angiography-Guided Drug-Eluting Stent Implantation: The ULTIMATE Trial—ScienceDirect[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 72(24):3126–37.
 - [12] 郝伟, 赵晨, 胡思宁, 等. 冠状动脉药物洗脱支架内再狭窄的最新研究进展[J]. *中国介入心脏病学杂志*, 2023, 31(1):63–8.
 - [13] 简政威, 张晓明. 冠脉支架内再狭窄发生率及其影响因素分析[J]. *中国医学创新*, 2022, 19(18):114–7.
 - [14] 梁燕, 张亮, 付莹, 等. 冠心病患者PCI术后支架内再狭窄的危险因素分析[J]. *医疗装备*, 2023, 36(5):119–21.
 - [15] 杨青, 吕树志, 韦雪峰. 血清HbA1c、NT-proBNP、cTnI联合检测预测冠心病合并糖尿病PCI术后支架内再狭窄的价值[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2022, 14(11):1867–70, 74.
 - [16] 付坤, 库尔班江·马木提, 王蓉, 等. 超敏C反应蛋白与支架内再狭窄的相关性分析[J]. *心肺血管病杂志*, 2022, 41(6):593–6.
 - [17] 焦阳, 王继航, 刘冰, 等. 血栓弹力图指导的抗血小板治疗对支架内再狭窄患者预后的影响[J]. *中华老年多器官疾病杂志*, 2022, 21(4):246–51.
 - [18] 陈曦, 孟亮, 鲁玮. 药物洗脱支架治疗不同阶段的支架内再狭窄病变情况分析[J]. *中国医疗器械信息*, 2023, 29(2):39–41.
 - [19] Zhao Y, Zang G, Yin T, *et al.* A novel mechanism of inhibiting in-stent restenosis with arsenic trioxide drug-eluting stent: Enhancing contractile phenotype of vascular smooth muscle cells via YAP pathway[J]. *Bioact Mater*, 2020, 6(2):375–85.
 - [20] Stefanini GG, Alfonso F, Barbato E, *et al.* Management of Myocardial Revascularization Failure: An Expert Consensus Document of the EAPCI[J]. *EuroIntervention*, 2020, 16(11):e875–90.
 - [21] Giustino G, Colombo A, Camaj A, *et al.* Coronary In-Stent Restenosis: JACC State-of-the-Art Review[J]. *J Am Coll Cardiol*, 80(4):348–72.
 - [22] Gao L, Park SJ, Jang Y, *et al.* Comparison of Neointimal Hyperplasia and Neovascularization Between Patients With and Without Diabetes: An Optical Coherence Tomography Study[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2015, 8(8):1044–52.
 - [23] Yi M, Tang WH, Xu S, *et al.* Investigation Into the Risk Factors Related to In-stent Restenosis in Elderly Patients With Coronary Heart Disease and Type 2 Diabetes Within 2 Years After the First Drug-Eluting Stent Implantation[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9:837330.
 - [24] Sakamoto A, Sato Y, Kawakami R, *et al.* Risk prediction of in-stent restenosis among patients with coronary drug-eluting stents: current clinical approaches and challenges[J]. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2021, 19(9):801–16.

本文编辑: 杨新颖, 田国祥

(上接6页)

- [36] Mussa A, Carli D, Giorgio E, *et al.* MEK inhibition in a newborn with RAF1-associated Noonan syndrome ameliorates hypertrophic cardiomyopathy but is insufficient to revert pulmonary vascular disease[J]. *Genes (Basel)*, 2021, 13(1):6.
- [37] Andelfinger G, Marquis C, Raboisson MJ, *et al.* Hypertrophic cardiomyopathy in Noonan syndrome treated by MEK-inhibition[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 73(17):2237–39.
- [38] Ho CY, Mealiffe ME, Bach RG, *et al.* Evaluation of mavacamten in symptomatic patients with nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 75(21):2649–60.
- [39] 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):2467–75.
- [40] Ommen SR, Mital S, Burke MA, *et al.* 2020 AHA/ACC guideline for the diagnosis and treatment of patients with hypertrophic cardiomyopathy: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines[J]. *Circulation*, 2020, 142(25):e558–e631.
- [41] Ho CY, Lakdawala NK, Cirino AL, *et al.* Diltiazem treatment for pre-clinical hypertrophic cardiomyopathy sarcomere mutation carriers: a pilot randomized trial to modify disease expression[J]. *JACC Heart Fail*, 2015, 3(2):180–8.
- [42] Ho CY, McMurray JJV, Cirino AL, *et al.* The design of the Valsartan for Attenuating Disease Evolution in Early Sarcomeric Hypertrophic Cardiomyopathy (VANISH) Trial[J]. *Am Heart J*, 2017, 187:145–55.
- [43] Ho CY, Day SM, Axelsson A, *et al.* Valsartan in early-stage hypertrophic cardiomyopathy: a randomized phase 2 trial[J]. *Nat Med*, 2021, 27(10):1818–24.
- [44] Ho CY, Cirino AL, Lakdawala NK, *et al.* Evolution of hypertrophic cardiomyopathy in sarcomere mutation carriers[J]. *Heart*, 2016, 102(22):1805–12.
- [45] Altarabsheh SE, Dearani JA, Burkhart HM, *et al.* Outcome of septal myectomy for obstructive hypertrophic cardiomyopathy in children and young adults[J]. *Ann Thorac Surg*, 2013, 95(2):663–9.
- [46] Bansal N, Barach P, Amdani SM, *et al.* When is early septal myectomy in children with hypertrophic cardiomyopathy justified[J]. *Transl Pediatr*, 2018, 7(4):362–6.
- [47] Schranz D, Akintuerk H, Bailey L. Pulmonary artery banding for functional regeneration of end-stage dilated cardiomyopathy in young children: World Network report[J]. *Circulation*, 2018, 137(13):1410–12.
- [48] Selem SM, Kaushal S, Hare JM. Stem cell therapy for pediatric dilated cardiomyopathy[J]. *Curr Cardiol Rep*, 2013, 15(6):369.
- [49] Vrtovec B, Poglajen G, Lezaic L, *et al.* Comparison of transcatheter and intracoronary CD34+ cell transplantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy[J]. *Circulation*, 2013, 128(11 Suppl 1):S42–S49.
- [50] Pioner JM, Fornaro A, Coppini R, *et al.* Advances in stem cell modeling of dystrophin-associated disease: implications for the wider world of dilated cardiomyopathy[J]. *Front Physiol*, 2020, 12:11368.
- [51] Bergman I, Laci A, Lubau L, *et al.* Follow-up of the patients after stem cell transplantation for pediatric dilated cardiomyopathy[J]. *Pediatr Transplant*, 2013, 17(3):266–70.

本文编辑: 张晓冬, 孙竹