

指南解读

DOI: 10.19538/j.ek2024030602

2023 版儿童心肌病的治疗策略： 美国心脏协会科学声明的解读

李 雅, 朱丽琴, 何玮梅, 赵仕国, 张晨美

【摘要】 2023 年美国心脏协会(AHA)发布了儿童心肌病治疗策略的科学声明,重点介绍扩张型和肥厚型心肌病的治疗策略,解决了目前缺乏儿童特有的心肌病的治疗方案问题,给出了基于AHA观点的方案。文章旨在通过解读该科学声明,为国内同行针对心肌病患者制订治疗方案时提供基于AHA观点的决策依据。

【关键词】 心肌病;儿童;美国心脏协会;科学声明;专家共识;指南

中图分类号:R72 文献标志码:A

Treatment strategies for child cardiomyopathy (2023 edition): Interpretation of an American Heart Association scientific statement LI Ya, ZHU Li-qin, HE Wei-mei, et al. Children's Hospital, Zhejiang University School of Medicine; National Clinical Research Center for Child Health, Hangzhou 310052, China

Corresponding author: ZHANG Chen-mei, E-mail: chzcm@zju.edu.cn

Abstract In 2023, the American Heart Association (AHA) issued a scientific statement on the treatment strategies for child cardiomyopathy, focusing on dilated and hypertrophic cardiomyopathies, which addresses the lack of treatment options for children-specific cardiomyopathies and provides options based on the AHA perspective. The purpose of this paper is to interpret this scientific statement in order to provide an AHA-based decision-making evidence for domestic colleagues to develop treatment programs for children with cardiomyopathies.

Keywords cardiomyopathy; child; American Heart Association; scientific statement; expert consensus; guidelines

心肌病是指心肌的结构和(或)功能异常,病因复杂多样,既有影响心肌基本形成过程的基因变异,也有导致弥漫性心肌损伤的全身性疾病^[1]。2023 年美国心脏协会(American Heart Association, AHA)继 2019 年发布的儿童心肌病分类和诊断标准科学声明^[1]后,再次发布其后续的治疗策略的科学声明,重点介绍扩张型心肌病(dilated cardiomyopathy, DCM)和肥厚型心肌病(hypertrophic cardiomyopathy, HCM)的治疗^[2]。与成人相比,在患有心肌病儿童中进行的临床试验相对较少。因此,目前AHA对儿童患者的治疗建议大多是从成人临床数据中推断而来或基于专家共识。因缺乏循证证据,故AHA仅发布了科学声明,未制定指南。在考虑了与成人的差异后,科学声明中

的建议预计将会对心肌病患者产生有益影响^[2]。

1 儿童心肌病的分期

本次重大创新点在于AHA将新的心力衰竭(以下简称心衰)分期系统应用于儿童心肌病严重程度分级并据此制定治疗策略^[3]。具体:高风险(A期)即有心衰的高风险患儿,但无结构性心脏病或心衰症状;无症状(B期)即有结构性心脏病但从未出现过心衰症状;有症状(C期)即过去或当前出现与结构性心脏病(心肌病)相关的心衰症状;终末期(D期)即需要机械循环支持、连续各变力性药物输注、心脏移植或临终关怀等特殊治疗策略的难治性终末期疾病^[3]。目前仅有C期或D期患儿才有可能被临床诊断为心肌病,而根据新分期系统,除非疾病进展减缓或可通过治疗停止,否则预计患儿将从一个阶段进展到下一阶段^[3]。

2 儿童 DCM 的治疗策略

2.1 有患 DCM 风险患儿的治疗(表型阴性, A 期)

基金项目:国家重点研发计划(2021YFC2701800; 2021YFC2701801)

作者单位:浙江大学医学院附属儿童医院 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心,浙江 杭州 310052

通信作者:张晨美, 电子信箱:chzcm@zju.edu.cn

2.1.1 肌营养不良症 在儿科人群中,最易识别的A期患儿是肌营养不良症,主要包括杜氏肌营养不良症(Duchenne muscular dystrophy, DMD)、Becker肌营养不良症。虽然二者主要表现为骨骼肌无力,但DCM的患病率随年龄增长显著增加。在男性DMD中,超过50%将在10岁内出现心脏受累,90%将在18岁后出现心功能障碍^[4]。

对A期患儿治疗可能会增加生存率并改善其生活质量。建议DMD患儿在青春期前开始血管紧张素转化酶抑制剂(angiotensin-converting enzyme inhibitor, ACEI)治疗^[5]。

DMD本身则可通过静脉输注反义寡核苷酸治疗,也可通过腺病毒作为载体的基因疗法治疗。目前的证据表明,在DMD患儿中预防性使用ACEI可以延缓DCM发展,可减少因心衰住院例数,并显著提高生存率^[6]。而早期盐皮质激素受体拮抗剂治疗在具有高心病风险的DMD中也被证明是有效和安全的,可稳定和减缓进行性左心室收缩功能障碍^[7]。

2.1.2 儿童癌症幸存者的肿瘤心脏病防治 目前证据不支持在A期患儿中使用标准的心衰口服疗法来预防及治疗与肿瘤治疗相关的心脏病,但强调一级预防:控制可以改变的心血管疾病危险因素(如高血压、高脂血症、肥胖、糖尿病)和使用心脏保护药物^[8]。

因癌症治疗进步和护理标准化大大提高了目前儿童癌症幸存者数量和5年生存率(可达80%)^[9]。理论上所有接受具有心脏毒性癌症治疗的儿童癌症幸存者都有患心衰的风险(A期)。

心脏毒性危险因素与较高的蒽环类抗肿瘤药物剂量、将心脏纳入治疗范围的放射治疗、较轻的诊断年龄、女性及潜在的心血管疾病相关。蒽环类(如多柔比星)是一种广谱抗肿瘤药,目前在世界范围内被广泛使用,但其具有很强的心脏毒性^[10]。已证明右雷佐生(又名右丙亚胺, dexrazoxane)可预防或减少蒽环类相关心脏毒性且不会降低癌症治疗有效性或增加继发性恶性肿瘤的患病率^[11]。尽管右雷佐生组的累积蒽环类剂量较高,但心脏毒性的发生率反而较低^[10]。在美国右雷佐生未被禁用于儿科人群并且是美国食品和药物管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准的惟一用于成人心脏毒性一级预防的药物^[2]。在国内右雷佐生同样未被禁用于儿科人群,

但未被作为一级预防药物。2017年,欧洲药品管理局就决定对预计接受累积剂量超过300 mg/m²阿霉素或等效累积剂量的另一种蒽环类药物的患儿,不再禁用右雷佐生^[11]。

2.2 无症状DCM患儿的治疗(表型阳性,B期) 识别B期的患儿主要依赖于对有心肌病家族史的患儿行相关变异基因筛查或对有患DCM风险的患儿行定期随访筛查^[1-2]。

如在没有已知风险的儿童中发现心肌病时,建议行家族基因检测或全外显子测序,对高危家庭成员进行三代系谱、心脏筛查和级联基因检测^[1]。对先证者的一级亲属进行定期监测,以早期识别家族性DCM并开展防治。对B期的治疗策略主要为侧重于防治疾病进展的风险因素,当预计或已确认进展但无临床症状时建议使用ACEI^[12]。

家族性DCM一级亲属的患病率约为29.7%,而扩大后的家族性DCM的患病率约为56.9%,因此对先证者的一级亲属行临床监测和级联基因检测极为必要^[13]。建议对有DCM一级亲属的儿童进行筛查:0~5岁每年1次,>5~12岁每1~2年1次,>12~19岁每1~3年1次^[14]。成人指南建议ACEI作为一线治疗,射血分数<0.40时可以考虑加用β受体阻滞剂^[12]。

2.3 有症状DCM患儿的治疗(C期) 成人指南建议对C期患者使用血管紧张素受体/肾素抑制剂、β受体阻滞剂、盐皮质激素受体拮抗剂和钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂进行联合治疗,如β受体阻滞剂不能充分降低心率,建议加用伊伐布雷定(ivabradine)^[15]。

虽然大多数儿童心肌病临床研究都集中在有心衰症状的患儿,但尚未有大型随机对照试验确定针对儿童C期心衰的有效疗法。随着临床越来越多地使用ACEI和β受体阻滞剂以及盐皮质激素受体拮抗剂治疗,在过去的10年里无心脏移植的病死率显著降低^[16]。

尽管关于卡维地洛治疗儿童症状性心衰(包括DCM和先天性心脏病)的多中心、安慰剂、双盲、随机对照试验发现其并不能显著改善症状^[17]。但研究者表明该结果可能存在偏离,因为安慰剂组症状改善大于预期,可能与招募时要求所有受试者接受ACEI治疗有关^[17]。事后分析发现,使用卡维地洛治疗后有利钠肽浓度降低和左心室缩小的证据^[17-18]。

伊伐布雷定可显著改善有心衰症状的DCM和慢性心衰患儿的左室射血分数,临床症状和生活质量也呈现出改善趋势,70%的患儿能达到静息心率降低20%的目标,而相比之下,安慰剂组仅有12%^[19]。基于这项研究,FDA批准6月龄以上有心衰症状的DCM患儿使用该药^[20]。

Shaddy等^[21]的前瞻性试验初步研究数据显示,与依那普利(ACEI)相比,接受沙库巴曲缬沙坦治疗的1~18岁心衰患儿的利钠肽水平有所改善。基于这项研究,FDA批准>1岁症状性心衰患儿使用该药。但最近该研究的主要结果显示,随机分组12个月后,两组之间心衰的结果指标没有差异,包括利钠肽水平,故AHA认为这对该药的儿科临床使用造成了很大的不确定性^[2]。

针对C期成人新疗法的研究显示了较好结果,肌球蛋白激活剂直接作用于肌节,可以改善射血分数降低的患者的心肌收缩力,而钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂也通过改善心肌细胞的被动僵硬改善了肌节功能。

2.4 终末期DCM患儿的治疗(D期) 儿科指南建议对精心选择的D期患儿进行心脏移植,即已接受最大限度的药物治疗,但仍有心衰症状^[22]。成人指南建议采用包括经皮心室辅助装置(ventricular assist device, VAD)在内的非长期机械循环支持作为心肌恢复或心脏移植的桥梁^[23]。

D期患儿可能受益于机械循环支持、持续静脉注射变力性药物、心脏移植、姑息治疗或临终关怀^[23]。机械循环支持已成为D期心衰的标准治疗,但与等待名单病死率高和出院生存率低有关。而在儿科DCM中,等待名单病死率随机机械循环支持使用而显著降低,长期机械循环支持对D期患儿有益^[24]。VAD是长时间的机械循环支持设备,可为需要心脏移植的患儿争取更多的等待供体时间^[25]。儿童VAD植入的适应证为48%的心脏移植过渡,38%的可接受性过渡,9%的恢复过渡和1%的治疗目的^[24]。长期静脉输注变力性药物与高病死率有关,中位生存期3.4个月,但可减少再住院率,提高生活质量^[26]。对于精心选择的D期患者,机械循环支持优于长期变力性输注^[23]。建议在D期的初期考虑姑息疗法,以帮助父母和儿童明确治疗的目标^[2]。

2.5 心肌恢复 尽管已尽最大努力来确定有心衰症状DCM患儿的最佳治疗时机和方法,但完全康

复仍然少见,仅22%在诊断后2年内恢复了正常心脏功能,10岁以下心室扩张不严重者更有可能完全康复^[27]。心室大小和功能恢复至正常的患儿中,9%最终接受了心脏移植或在2年内死亡^[27]。DCM心肌功能恢复者在停止药物治疗后,有1/3~1/2在6个月内复发^[28]。

尽管VAD对心脏形态和功能有益,VAD可以减少心脏负荷联合药物治疗后可以逆转心衰的进展,但恢复至无需移植罕见^[24]。心肌炎或先天性心脏病患儿恢复率高于DCM,使用体外连续流装置的儿童恢复率较高。

3 儿童HCM的治疗策略

3.1 有患HCM风险的患儿的治疗(表型阴性,介于A~B期) 指南建议基因型阳性、表型阴性的患者及所有作为受影响个体一级亲属的儿童,每1~2年进行1次超声心动图筛查,成年后每3~5年1次^[29]。

虽然DCM患儿的主要症状是心衰,且一般呈进行性发展,但这种分期模式在HCM中并不完全相同,因为症状往往与心衰无关。婴儿HCM常有喂养困难表现,而年长儿HCM可伴胸痛、心悸、晕厥和活动能力下降等^[30-31]。部分基因型阳性、表型阴性患者在体格检查或随访过程中发现心室壁增厚,即出现表型阳性,符合HCM诊断标准,发生率从6%~30%不等^[32]。目前不建议对基因型阳性、表型阴性的个体进行运动或活动限制^[2]。早期使用钙通道阻滞剂地尔硫卓可能改善无左室肥厚的早期表型阳性患者的左心室重塑^[33]。与安慰剂相比,高剂量缬沙坦治疗并维持2年后,心脏结构和功能得到改善^[34]。

3.2 心脏性猝死及植入式心律转复除颤器(implantable cardioverter defibrillator, ICD)的管理

3.2.1 HCM患儿心脏性猝死风险的管理 建议优先考虑与HCM心脏性猝死的相关治疗,猝死与所有无症状、有症状或处于疾病终末期的HCM患儿有关。对符合HCM诊断标准的无症状患儿,建议常规行猝死风险检测。纵向试验的目的是为了确定降低猝死风险的潜在机会,为新发症状提供早期干预,并检测肺动脉压进展,主要方式是通过周期性心电图、超声心动图、运动负荷试验和节律紊乱的动态监测,建议青春前期和青春后期的儿童每1~2年进行1次。建议定期进行心脏MRI评估,

将晚期钆剂增强作为心肌纤维化的证据,但由于数据有限,在儿科中检测的频率和代表猝死风险因素的心肌纤维化阈值水平仍然不确定^[2]。

HCM 患儿5年的心脏性猝死或同等事件发生率约为8.7%^[35]。已知10~45岁的HCM患者人群中相关心脏性猝死64.8%发生在休息时,18.5%发生在轻度活动时^[36]。轻至中等强度的运动与心肺健康、身体机能和生活质量的改善相关,不建议对此进行限制。但仍然不建议参加高强度运动以预防运动相关的心脏性猝死^[2,37]。

3.2.2 ICD的管理 建议对记录在案的心脏骤停、持续室性心动过速或≥以下风险因素中2项的16~18岁的青少年行ICD作为一级预防:一级亲属中有心脏性猝死、巨大左心室肥厚(≥30 mm)、近期≥2次临床病史怀疑由心律失常所致晕厥引发、左心室心尖部室壁瘤和射血分数降低^[2,29]。额外建议16~18岁的青少年参与共同决策^[2]。

放置ICD是完全正确的,但仍然需考虑意外休克的风险和其他与婴幼儿及年轻患者长期放置ICD相对较高的并发症发生率,也必须根据年龄分层并有所限制。

3.3 有症状HCM患儿的治疗(C期) β 受体阻滞剂和钙通道阻滞剂通常作为一线治疗药物。尽管相比于成人,儿科患者的丙吡胺(disopyramide)用药经验较少,但是其已被单独使用或与上述药物之一联合使用。

β 受体阻滞剂是HCM患者缓解胸痛和呼吸困难最常用的药物,也用于心律失常时的心率控制。主要作用机制是通过降低心率来延长舒张期和增加心室充盈、通过减少心肌收缩力来减少流出道梗阻,但尚未证明能提高运动耐受性。非扩张血管的 β 受体阻滞剂有利于梗阻性的HCM,可以避免增加流出道压力梯度,但是存在抑郁、睡眠障碍和学习成绩下降等副反应,使用阿替洛尔或美托洛尔等心脏选择性药物可能有助于减轻其中的一些不良反应^[38]。

维拉帕米等非二氢吡啶类钙通道阻滞剂,是通过增加舒张期舒张使左心室舒张压和平均心房压降低来改善呼吸困难和运动耐量,也通过改善微血管功能和增加心肌灌注来减轻胸痛^[2,39]。尽管钙通道阻滞剂与老年人心衰相关,但儿童(甚至新生儿)口服维拉帕米耐受性良好,很少出现副反应^[40]。

丙吡胺是具有负性肌力特征的抗心律失常药,与 β 受体阻滞剂或钙通道阻滞剂联合用作二线治疗。通过抑制多个离子通道,使钙瞬变和力生成减少,最终导致左心室流出道梗阻减少^[41]。虽然未在儿童HCM中广泛研究,但已证明其在治疗儿童神经源性晕厥之中具有一定的可以接受的副反应,而与迷走神经相关的副反应,通常通过胆碱酯酶抑制剂控制^[42]。因为丙吡胺可延长QTc并加速房室结传导,故通常不作为一线治疗^[2]。

室间隔心肌消融术可以减少室间隔厚度并降低左心室流出道梗阻,症状改善,成人运动耐量增加^[29,32]。但几乎没有在儿童中使用这些技术的报道,部分原因是年幼儿的冠状动脉血管较小,以及对大面积室间隔心肌梗死后终生负面影响的担忧。因此,目前不建议对儿童和青年常规讨论经皮腔内室间隔心肌消融术(通过无水酒精)^[43]。

室间隔心肌切除术几乎可改善所有患者的症状,由经验丰富的外科医生进行的成人手术有着高成功率、接近0的病死率以及较少的并发症^[44]。而儿童5年、10年、15年和20年的总生存率分别可达98.6%、94.9%、92.4%和92.4%^[45]。由于改善了心室内血流模式,二尖瓣反流通常会随着手术而改善并且手术允许患有潜在二尖瓣异常的患者同时进行二尖瓣修复。梗阻复发在老年患者中很少见(2%),新生儿和婴儿相对更常见,可能的原因是这些年龄段的患儿心肌持续生长和存在相关疾病。

因血栓栓塞风险高,建议对HCM所致房颤进行预防性抗凝。根据动态心电图的评估,成人的室性早搏非常普遍(88%),非持续性室性心动过速也能达到31%^[46]。因频发室性心律失常继发ICD反复复律致休克的患者,Ⅲ类抗心律失常药物(如索他洛尔)可能有效,同时也可以考虑使用胺碘酮复律^[2]。

3.4 终末期HCM患儿的治疗(D期) 终末期HCM存在难治性心衰(射血分数<0.50)、心律失常或肺动脉高压。即便没有左心室流出道梗阻,舒张功能障碍也会导致症状,故有必要行侵入性试验,以确定功能受限的原因并帮助选择适合心脏移植的患儿。顽固性室性心律失常型HCM患儿在最大的抗心律失常治疗和消融术无效时,建议考虑心脏移植。部分患儿可过渡到严重的限制性生理状态,存在发生肺动脉高压风险,建议经常监测

肺血管阻力,以确保其仍然是合适的心脏移植候选者^[29]。

4 罕见心肌病的治疗策略

4.1 左心室心肌致密化不全(left ventricular non-compaction, LVNC) LVNC的治疗通常遵循相关表型(扩张型、肥厚型、限制型)。当发生收缩功能下降和(或)房颤时,建议行抗凝治疗。但目前对该群体行血栓栓塞风险分层的超声心动图或影像学特征有限,故抗凝时机和方法仍不明确^[47]。遗传基因信息也可能帮助识别并定制治疗策略。Barth综合征是一种与DCM和严重心功能不全相关的LVNC,表型可呈波动性,半数死于婴儿期或进行了心脏移植,而未移植的幸存者在3岁后的病情多趋于稳定甚至可出现心功能完全恢复,因此应慎重考虑迅速进行心脏移植^[1-2]。

4.2 限制型心肌病(restrictive cardiomyopathy, RCM) RCM预后极差,肌节和非肌节基因突变均与儿童RCM相关,超过半数在诊断后2年内死亡或需要心脏移植^[1,48]。心脏移植是提供长期生存的首选方法,但仍然不清楚最佳的移植时机。RCM依赖高充盈压维持心输出量,过度利尿可能会导致身体灌注减少。RCM血栓发生率高,建议在确诊时即进行抗凝。建议慎重选择 β 受体阻滞剂或钙通道阻滞剂来增加充盈时间或治疗心律失常,因为RCM患儿可能对这些药物耐受性不佳。目前缺乏ACEI和血管紧张素II受体拮抗剂的有益证据并且也可能存在耐受性不佳^[2]。

由于担心RCM限制性生理学和插管在狭小的左心室腔内容易阻塞引起舒张期充盈受损使VAD功能受损,列入心脏移植的名单中仅有4.5%的RCM患儿使用VAD,相比之下24%的DCM患儿使用了VAD,DCM依然是VAD的主要支持对象^[49]。

4.3 致心律失常型右心室心肌病/发育不良(arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia, ARVC) 大多数ARVC会出现左心室受累,不仅能导致左心室心律失常,也能导致左心室功能障碍,出现DCM表型和心衰,进而导致需要心脏移植。可能会出现急性心肌炎的临床和病理特征。室性心律失常的治疗策略遵循HCM类似的并发症处理,心衰和左心室功能障碍的治疗策略与DCM相似^[2]。另外,ARVC的独特干预是需要限制运动,不建议ARVC患儿参加竞争性或频繁的高强度

耐力运动,因为运动会增加心律失常和心脏结构功能障碍的风险^[50]。

5 未来治疗方向

5.1 肺动脉环缩术(pulmonary artery banding, PAB) PAB已成为因DCM所致终末期心衰婴儿的一种潜在治疗选择,并且保留了右心室功能,其最初用于延迟甚至避免因DCM所致的终末期心衰婴幼儿的心脏移植。PAB的使用与DCM患儿心功能的显著改善有关,但恢复率存在差异,目前美国的恢复率(1/3)而低于德国(超过2/3)^[51]。

5.2 干细胞治疗 某些成人干细胞研究显示心脏功能和左心室大小得到改善。DCM的动物模型初步数据也显示心脏功能有所改善,心肌纤维化有所减轻。尽管一些儿科病例报告并未描述出明显的益处,但其他的研究型报告称,干细胞治疗改善了射血分数并降低了左心室舒张末期容积^[52]。

6 与国内现有指南区别

与最近的国内指南^[32,53-54](主要对象为成人)的主要区别在于,本次科学声明是针对儿科人群制定,与国内指南不同点较多,且本次科学声明重点在于适用于儿科的治疗(如PAB)以及排除了国内指南中可能不适用于儿科的治疗(如经皮腔内室间隔心肌消融术^[32,54]),强调A/B期即进行预防以及行家族式、纵向监测的必要性。这对国内的同行将有较大的启发,为国内的治疗提供了新的决策依据。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 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.
- [2] Bogle C, Colan SD, Miyamoto SD, et al. Treatment strategies for cardiomyopathy in children: a scientific statement from the American Heart Association [J]. Circulation, 2023, 148 (2): 174-195.
- [3] 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 (Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): developed in

- collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation; endorsed by the Heart Failure Society of America[J]. *Circulation*, 2001, 104(24):2996-3007.
- [4] 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):271-277.
- [5] Buddhe S, Cripe L, Friedland-Little J, et al. Cardiac management of the patient with Duchenne muscular dystrophy [J]. *Pediatrics*, 2018, 142(Suppl2):S72-S81.
- [6] Porcher R, Desguerre I, Amthor H, et al. Association between prophylactic angiotensin-converting enzyme inhibitors and overall survival in Duchenne muscular dystrophy-analysis of registry data[J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(20):1976-1984.
- [7] Raman SV, Hor KN, Mazur W, et al. Stabilization of early Duchenne cardiomyopathy with aldosterone inhibition: results of the multicenter AIDMD trial [J]. *J Am Heart Assoc*, 2019, 8(19):e013501.
- [8] 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):e123-136.
- [9] Robison LL, Hudson MM. Survivors of childhood and adolescent cancer: life-long risks and responsibilities[J]. *Nat Rev Cancer*, 2014, 14(1):61-70.
- [10] de Baat EC, Mulder RL, Armenian S, et al. Dexrazoxane for preventing or reducing cardiotoxicity in adults and children with cancer receiving anthracyclines [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2022, 9(9):CD014638.
- [11] Lipshultz SE. Letter by Lipshultz regarding article, "Anthracycline cardiotoxicity: worrisome enough to have you quaking?" [J]. *Circ Res*, 2018, 122(7):e62-e63.
- [12] Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines[J]. *Circulation*, 2022, 145(18):e895-e1032.
- [13] Huggins GS, Kinnamon DD, Haas GJ, et al. Prevalence and cumulative risk of familial idiopathic dilated cardiomyopathy[J]. *JAMA*, 2022, 327(5):454-463.
- [14] Hersherberger 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.
- [15] 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.
- [16] Stidham J, Feingold B, Almond CS, et al. Establishing baseline metrics of heart failure medication use in children: a collaborative effort from the ACTION Network [J]. *Pediatr Cardiol*, 2021, 42(2):315-323.
- [17] 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):1171-1179.
- [18] Petko C, Minich LL, Everitt MD, et al. Echocardiographic evaluation of children with systemic ventricular dysfunction treated with carvedilol[J]. *Pediatr Cardiol*, 2010, 31(6):780-784.
- [19] 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):1262-1272.
- [20] 袁越, 杜朝阳, 甄珍. 儿童心力衰竭药物治疗进展与展望[J]. *中国实用儿科杂志*, 2021, 36(5):348-352.
- [21] 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.
- [22] Bozkurt B, Colvin M, Cook J, et al. Current diagnostic and treatment strategies for specific dilated cardiomyopathies: a scientific statement from the American Heart Association [J]. *Circulation*, 2016, 134(23):e579-e646.
- [23] Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62(16):147-239.
- [24] Rossano JW, VanderPluym CJ, Peng DM, et al. Fifth annual pediatric interagency registry for mechanical circulatory support (Pedimacs) report [J]. *Ann Thorac Surg*, 2021, 112(6):1763-1774.
- [25] 韩露, 王伟. 儿童叶轮式心室辅助装置的研究与临床[J]. *中国实用儿科杂志*, 2023, 38(2):89-93.
- [26] Hersherberger RE, Nauman D, Walker TL, et al. Care processes and clinical outcomes of continuous outpatient support with inotropes (COSI) in patients with refractory endstage heart failure[J]. *J Card Fail*, 2003, 9(3):180-187.
- [27] 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):1405-1413.
- [28] Halliday BP, Wassall R, Lota AS, et al. Withdrawal of pharmacological treatment for heart failure in patients with recovered dilated cardiomyopathy (TRED-HF): an open-label, pilot, randomised trial[J]. *Lancet*, 2019, 393(10166):61-73.
- [29] 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]. *Circulation*, 2020, 142(25):e533-e557.
- [30] 张艳敏,李自普,韩玲,等.中国儿童肥厚型心肌病诊断的专家共识[J].*中国实用儿科杂志*, 2019, 34(5):329-334.
- [31] 单光颂,袁越,陈永红,等.《中国儿童肥厚型心肌病诊断的专家共识》诊断价值国内多中心研究[J].*中国实用儿科杂志*, 2022, 37(1):37-44.
- [32] 中国医师协会心力衰竭专业委员会,国家心血管病专家委员会心力衰竭专业委员会,中华心力衰竭和心肌病杂志编辑委员会.中国肥厚型心肌病指南2022[J].*中华心力衰竭和心肌病杂志*, 2022, 6(2):80-105.
- [33] 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):180-188.
- [34] 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):1818-1824.
- [35] 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.
- [36] Weissler-Snir A, Allan K, Cunningham K, et al. Hypertrophic cardiomyopathy-related sudden cardiac death in young people in Ontario[J]. *Circulation*, 2019, 140(21):1706-1716.
- [37] Maron BJ, Udelson JE, Bonow RO, et al. Eligibility and disqualification recommendations for competitive athletes with cardiovascular abnormalities: Task Force 3: hypertrophic cardiomyopathy, arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and other cardiomyopathies, and myocarditis: a scientific statement from the American Heart Association and American College of Cardiology[J]. *Circulation*, 2015, 132(22):273-280.
- [38] 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.
- [39] Gistri R, Cecchi F, Choudhury L, et al. Effect of verapamil on absolute myocardial blood flow in hypertrophic cardiomyopathy[J]. *Am J Cardiol*, 1994, 74(4):363-368.
- [40] Moran AM, Colan SD. Verapamil therapy in infants with hypertrophic cardiomyopathy[J]. *Cardiol Young*, 1998, 8(3):310-319.
- [41] Coppini R, Ferrantini C, Pioner JM, et al. Electrophysiological and contractile effects of disopyramide in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy: a translational study[J]. *JACC Basic Transl Sci*, 2019, 4(7):795-813.
- [42] Sokoloski MC. Evaluation and treatment of pediatric patients with neurocardiogenic syncope[J]. *Prog Pediatr Cardiol*, 2001, 13(2):127-131.
- [43] Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO, et al. 2011 ACCF/AHA guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines[J]. *Circulation*, 2011, 124(24):783-831.
- [44] Nguyen A, Schaff HV, Nishimura RA, et al. Survival after myectomy for obstructive hypertrophic cardiomyopathy: what causes late mortality? [J]. *Ann Thorac Surg*, 2019, 108(3):723-729.
- [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):663-669.
- [46] 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.
- [47] Di Fusco SA, Lucà F, Madeo A, et al. Left ventricular noncompaction: diagnostic approach, prognostic evaluation, and management strategies [J]. *Cardiol Rev*, 2020, 28(3):125-134.
- [48] Webber SA, Lipshultz SE, Sleeper LA, et al. Outcomes of restrictive cardiomyopathy in childhood and the influence of phenotype: a report from the Pediatric Cardiomyopathy Registry[J]. *Circulation*, 2012, 126(10):1237-1244.
- [49] Amdani S, Boyle G, Saarel EV, et al. Waitlist and post-heart transplant outcomes for children with nondilated cardiomyopathy[J]. *Ann Thorac Surg*, 2021, 112(1):188-196.
- [50] Towbin JA, McKenna WJ, Abrams DJ, et al. 2019 HRS expert consensus statement on evaluation, risk stratification, and management of arrhythmogenic cardiomyopathy [J]. *Heart Rhythm*, 2019, 16(11):e301-e372.
- [51] Spigel ZA, Razzouk A, Nigro JJ, et al. Pulmonary artery banding for children with dilated cardiomyopathy: US experience [J]. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu*, 2020, 23:69-76.
- [52] Bergmane I, Lacis A, Lubaua I, et al. Follow-up of the patients after stem cell transplantation for pediatric dilated cardiomyopathy[J]. *Pediatr Transplant*, 2013, 17(3):266-270.
- [53] 中华医学会医学遗传学分会遗传病临床实践指南撰写组,孙君慧,韩帅,等.遗传性心肌病的临床实践指南[J].*中华医学遗传学杂志*, 2020, 37(3):300-307.
- [54] 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.中国成人肥厚型心肌病诊断与治疗指南2023[J/OL]. (2023-02-01) [2023-12-26]. <https://doi.org/10.16563/j.cnki.1671-6272.2023.02.001>. (2023-09-12收稿)