

· 综述 ·

肥厚型心肌病患者心源性猝死风险的识别及预防

陈刘林¹, 郝春艳^{2*}

(¹ 山西医科大学第一临床医学院, 太原 030001; ² 山西医科大学第一医院老年病科, 太原 030001)

【摘要】 肥厚型心肌病(HCM)是一种遗传性心肌病,大多数HCM患者一生中出现的症状都很轻微。然而,HCM患者有发生室性心律失常和心源性猝死(SCD)的风险,在中国成年人中其患病率为80/10万,且SCD是HCM最严重的并发症。识别HCM患者发生SCD的风险,可以改善预后结局。本文结合当前指南及近年来HCM与SCD方面的相关研究,对HCM患者发生SCD的病理机制、风险因素的识别及预防进行综述。

【关键词】 心肌病,肥厚型;心源性猝死;风险;预防

【中图分类号】 R541 **【文献标志码】** A **【DOI】** 10.11915/j.issn.1671-5403.2021.11.183

Recognition and prevention of sudden cardiac death in patients with hypertrophic cardiomyopathy

CHEN Liu-Lin¹, HAO Chun-Yan^{2*}

(¹First Clinical Medical College, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China; ²Department of Geriatrics, First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China)

【Abstract】 Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is a hereditary cardiomyopathy. Most HCM patients develop mild symptoms throughout their lives. However, they also are at risk of ventricular arrhythmia and sudden cardiac death (SCD), with a prevalence of 80/100000 in Chinese adults, and SCD is the most serious complication. Identifying the risk of SCD in HCM patients can improve their prognosis outcome. In this article, based on the current guidelines and recent studies on HCM and SCD, we review the pathological mechanism, identification of risk factors and prevention of SCD in HCM patients.

【Key words】 cardiomyopathy, hypertrophic; sudden cardiac death; risk; prevention

This work was supported by the Preference Funding Project for Science and Technology Activities of Returned Overseas Personnel in Shanxi Province (201991-7).

Corresponding author: HAO Chun-Yan, E-mail: haochunyan68@126.com

肥厚型心肌病(hypertrophic cardiomyopathy, HCM)是一种非均质性心肌病,在中国成年人中其患病率为80/10万^[1],是年轻人心律失常性心源性猝死(sudden cardiac death, SCD)、心力衰竭和心房颤动的重要原因,我国成年人每年发生SCD的风险范围为0.5%~2.0%^[2]。其发病机制与肌节和肌丝相关蛋白编码基因的常染色体遗传突变有关^[3]。这些突变的临床后果多种多样,从完全无症状到最严重的结果,SCD占该人群死亡数的50%以上。大多数病例发生在未确诊的个体中,表明进一步减少SCD发生存在挑战^[4]。本文简述HCM患者发生SCD的可能机制,重点概述与SCD相关的风险因素及预防治疗。

1 HCM发生SCD的可能机制

HCM死亡的三大主要原因是SCD、心力衰竭和血栓栓塞,而SCD多与致命性心律失常相关(如室速、室颤、停搏、严重的传导阻滞)^[1]。

1.1 室性心律失常

HCM患者发生SCD的主要原因之一是室性心律失常,包括非持续性室性心动过速(nonsustained ventricular tachycardia, NSVT)、持续性室性心动过速或室颤等,尤以NSVT更为常见。细胞内Ca²⁺稳态的改变和晚期Na⁺电流的增加可能导致早期和延迟后去极化的发生,使患病的心肌细胞发生心律失常事件^[5]。

收稿日期: 2020-11-30; 接受日期: 2021-01-04

基金项目: 山西省留学回国人员科技活动择优资助项目(晋财社 201991-7)

通信作者: 郝春艳, E-mail: haochunyan68@126.com

其他可能的潜在机制^[6],包括由心肌细胞紊乱、纤维化和间隙连接破坏引起的微小和大量折返。此外,许多患者有心肌缺血和自主神经功能异常的证据,这些异常可能触发或调节对室性心律失常的敏感性。

1.2 心室重构

HCM 主要由肌节蛋白突变引起,具有多种不同的表型,从不对称的室间隔肥厚,伴或不伴左室流出道梗阻,到左室中度扩张,伴或不伴心尖室壁瘤形成和明显的终末期扩张,SCD 可以发生在任何阶段。

现有证据表明^[7,8],包括猝死在内的严重临床事件更有可能发生在病理转换点和重塑阶段。HCM 的动物模型提供了一个机会以确定组织水平的炎症是否发生及何时发生,可能涉及细胞外杀菌网(extracellular traps,ETs)的潜在机制,以及它们是否参与了 HCM 的表型变异、病理重塑和从肥厚状态(以心肌肥大特征)向扩张性状态(心肌破裂、收缩功能受损)的转变^[9]。通过了解这些机制,进行研究干预,或可影响 HCM 患者的 SCD 结果,降低风险。

除上述机制外,仍需更多研究探讨 HCM 患者发生 SCD 的可能机制。

2 HCM 患者发生 SCD 风险因素的评估

识别 SCD 风险因素,有助于对 HCM 患者进行早期干预,并减少 SCD 的发生。结合 2014 欧洲心脏病学会(European Society of Cardiology,ESC)指南^[10],HCM 患者 SCD 风险因素包括以下内容:SCD 家族史、不明原因的晕厥史、NSVT、最大左室壁厚度、左房大小、运动时血压异常反应、静息左室流出道(left ventricular outflow tract,LVOT)梯度。上述危险因素多已明确,本文将不再过多叙述。

除 2014 ESC 指南中的风险因素外,已有研究指出其他多种可能影响 HCM 患者发生 SCD 的风险因素。

2.1 高强度的运动

运动被认为促进室性快速性心律失常,因此,国际标准建议 HCM 患者避免剧烈的身体活动和竞争性运动^[10,11]。

Weissler-Snir 等^[4]研究中发现,绝大多数死亡发生在休息(64.8%)或轻度活动(18.5%)期间, ≤ 20 岁人群中 HCM 相关的 SCD 有 80%与运动有关,而 >20 岁人群中 $<5\%$ 的 SCD 与运动有关。高强度的运动可能会诱发易感个体的致命性心律失常。因此,目前所有的指南都建议 HCM 患者避免高强度

运动或竞争性运动。

2.2 B-型钠尿肽水平升高

在许多 HCM 患者中,B-型钠尿肽(B-type natriuretic peptide,BNP)水平升高被证明是死亡率的一个重要的预测因素。有研究表明^[12]:高 BNP 水平(>312 pg/mL)患者的猝死风险和联合终点(潜在致命性心律失常事件),明显高于低 BNP 水平(≤ 312 pg/mL)患者($P=0.001$ 和 $P<0.001$);BNP 水平升高可能与 HCM 患者的猝死、潜在致命性心律失常事件有关。

BNP 作为一种广泛用于评估心力衰竭严重程度及预后的生物学指标,高 BNP 水平的 HCM 患者往往合并更高的纽约心脏病协会(New York Heart Association,NYHA)心功能分级,是 HCM 患者相关不良预后的独立决定因素^[13]。结合目前的 HCM 指南,测量 BNP 可能有助于对 HCM 患者的猝死风险进行分层。

2.3 磁共振晚期钆增强

心肌纤维化在心脏磁共振影像上表现为晚期钆增强(late Gadolinium enhanced,LGE)。已有研究认为心肌纤维化可能引起这部分心肌发生室性快速心律失常在内的恶性心律失常,其通常被认为是恶性心律失常的潜在底物。

有研究报道,心脏磁共振检查结果显示 LGE 是 SCD 的独立预测因子,同时证明 LGE 程度与 SCD 的风险增加有关,与无 LGE 的 HCM 患者相比,随着 LGE 程度的增加 SCD 事件风险不断增加^[14]。

2.4 正电子发射断层显像

对于 HCM 患者,在无冠外膜冠状动脉疾病的情况下,通过正电子发射断层显像(positron emission tomography,PET)测量静息期和最大血管舒张期的心肌血流量,结果显示,HCM 患者冠状动脉血流储备明显受限,这为微血管功能障碍提供了强有力的证据^[15],通过 PET 显像也可以发现 HCM 患者有显著的 SCD 风险^[16]。

2.5 左室整体纵向应变和左房容积指数

左室整体纵向应变(global longitudinal strain, GLS)和左房容积指数(left atrial volume index, LAVI)近年来被提出作为几种心血管疾病新的预后因素。一项评估 GLS 和 LAVI 对 HCM 患者预后价值的研究^[17]得出结论,在 HCM 患者中,GLS 和 LAVI 独立于主要终点全因死亡率、心脏移植及 SCD、适当的 ICD 治疗;与 GLS 或 LAVI 受损患者相比,GLS 和 LAVI 正常患者的累积无事件生存率最高。GLS 和 LAVI 或可作为 HCM 患者发生 SCD 的预测指标。

2.6 基因检测

根据临床病史、家族史、心电图和超声心动图表现, HCM 基因检测可作为临床诊断 HCM 的 I 类适应证^[18]。然而, 目前支持使用基因检测来识别 SCD 高危患者的证据较少。

研究表明^[19], 即使在一个主要的 HCM 基因中可能致病的突变已经被发现, 进一步的基因筛选是有必要的。此外, 该研究指出 *FHL1* 可能是一个被低估的 HCM 和 SCD 基因。

2.7 心尖室壁瘤型 HCM

少数 HCM 患者(患病率约 2%)发展为左室心尖室壁瘤^[20]。由于进行性的心力衰竭和 SCD, 这些患者的预后较差。有研究显示, 大部分临床和超声心动图参数在心尖室壁瘤型 HCM 患者和非心尖室壁瘤型 HCM 患者之间具有可比性^[21]。心尖室壁瘤型 HCM 患者与非心尖室壁瘤型 HCM 患者相比, 发生 SCD 的风险较低, 这主要是由于 SCD 家族史的发生率较低。因此, 心尖室壁瘤型 HCM 被认为是一种不易发生 SCD 的 HCM。然而, 单纯将心尖室壁瘤型 HCM 定义为“良性”并不准确, 其具有左室中部梗阻及心尖动脉瘤形成的病理特点, 可能发生持续性室性心动过速或心室颤动等心律失常事件, 进而出现 SCD^[22]。

其他可能影响 HCM 患者 SCD 风险的危险因素还包括心脏磁共振(cardiac magnetic resonance, CMR)细胞外容积^[23]、高 T2 加权信号强度^[24]、QRS 波^[25]、J 波^[25]、左室机械弥散^[26]、发病年龄轻^[1]、同时携带多个基因突变等^[1]。

3 HCM 患者 SCD 的筛查

对于 HCM 患者, 有很多研究指出了一些较为明确的筛查方法, 以尽早识别风险因素。

3.1 超声心动图结合基因检测

研究发现, 使用超声心动图对所有美国新兵进行 HCM 筛查, 阳性率高, 然而, 该方法的代价高昂^[27]; 用基因测试筛选所有新兵可能具有成本效益, 虽然阳性率尚可, 但假阴性病例数增加。而采用基因检测和超声心动图检查相结合的联合筛查方法, 有可能挽救生命, 并降低成本。

3.2 自然语言处理算法

电子病历中储存的数字信息可能被用于支持决策, 实现相关数据的自动检索、汇总和分析。由提供者创建的患者病历记录中包含丰富的信息^[28], 自然语言处理(natural language processing, NLP)算法自动从文本中提取信息, 获取所需要的信息^[28, 29]。

已有研究首次报道了 NLP 系统从 HCM 患者的病历记录中成功提取晕厥、SCD 家族史和 HCM 家族史^[30]。NLP 算法可能加快从病历记录中提取临床相关信息的速度, 从而优化临床工作流程, 更早识别 HCM 患者发生 SCD 的风险, 以进行早期预防, 减少 SCD 的发生。

4 HCM 患者 SCD 的预防

4.1 药物治疗

HCM 药物治疗的目的是减轻劳力性呼吸困难、心悸、心绞痛等症状, 提高患者的生活质量。 β -受体阻滞剂和钙通道阻滞剂通过抑制交感神经刺激改善劳力性呼吸困难和胸痛; 通过降低心脏收缩期的心率、收缩力和心肌应力来降低耗氧量, 并增加舒张充盈期。尽管这些药物的药理作用明确, 但并不能减少室性心律失常或猝死的发生率^[10, 11, 31]。

4.2 植入式心律转复除颤器植入

植入式心律转复除颤器(implantable cardioverter defibrillator, ICD)植入在将 HCM 从预后不良转变为死亡率与普通疾病相当的过程中发挥了重要作用。自 21 世纪初以来, 人们一直在寻求 SCD 预防和必要的 ICD 放置之间的平衡。

2014 年《HCM 诊断与治疗 ESC 指南》^[10]推荐 ICD 植入用于以下患者, 前提是患者预期寿命超过 1 年。(1) I 类推荐: 因室性心动过速或室颤而导致心脏骤停或自发性持续性室性心动过速, 进而导致晕厥或血流动力学障碍的患者;(2) II a 类推荐: HCM-SCD 风险模型利用 8 个预测因子计算 SCD 的个体化 5 年评估, 分别为: 年龄、最大左室壁厚度、左房内径、LVOT 梯度、SCD 家族史、NSVT、不明原因晕厥。根据该模型, 经过详细的临床评估, 5 年 SCD 风险估计 $\geq 6\%$ 的患者;(3) II b 类推荐: 经过详细的临床评估, 5 年 SCD 风险在 4%~6% 之间;(4) 不推荐: 5 年 SCD 风险 $< 4\%$, 且没有其他临床特征证明对预后有重要意义的患者。

有 SCD 风险的 HCM 患者可能通过植入 ICD 得到保护, 但这种保护会带来不适当的电击和设备相关并发症的风险, 如感染和血管损伤。目前 ICD 系统的并发症发生率有所降低, 但仍不容忽视。

4.3 手术治疗

室间隔肌切除术和酒精性室间隔消融术属于有创性的治疗方法, 有助于缓解难以治疗的患者的症状。据报道, 室间隔肌切除术可降低 LVOT 梯度, 并可缓解 90% 的 HCM 患者的症状^[32]。

Ommen 等^[33]报道了室间隔肌切除术患者的生

存率优于未手术患者,生存率的改善表明 SCD 的发生风险降低。预计 LVOT 梯度缓解后,梗阻患者的风险评分将发生变化,单个患者的 SCD 发生风险在室间隔肌切除术后可能会改变。

5 总 结

HCM 是一种常染色体显性遗传性心肌病,大多数 HCM 患者一生中出现的症状都很轻微。然而,HCM 患者有室性心律失常和 SCD 的风险,SCD 是 HCM 最严重的并发症,也可以是 HCM 患者最初的表现。虽然已有指南用于 HCM 患者 SCD 风险识别,但多项研究指出指南的应用价值有限。

2011 美国心脏协会(American College of Cardiology/American Heart Association ACC/AHA)策略在预测终止潜在致命性室性快速心律失常的事件方面具有高度敏感性^[34],且优于 ESC 风险评分。而 ESC 模型在识别不太可能发生事件的患者时具有更高的特异性,这可能会减少低风险患者的 ICD 植入^[35]。

总体来说,有效预防 HCM 患者 SCD 的发生风险,单凭借指南推荐的风险因素识别,可能会导致部分 HCM 患者不能得到及时治疗。我们需要从根本上认识到 HCM 患者发生 SCD 的可能的病理机制,明确可能的危险因素,及早进行合理干预,严重者行手术治疗,才能在预防 HCM 患者的 SCD 风险上取得进步。

【参考文献】

- [1] 中华医学会心血管病学分会《中国成人肥厚型心肌病诊断与治疗指南》编写组,中华心血管病杂志编辑委员会. 中国成人肥厚型心肌病诊断与治疗指南[J]. 中华心血管病杂志, 2017, 45(12): 1015-1032. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0253-3758. 2017. 12. 005.
- Compilation Group of 《Guidelines for the diagnosis and treatment for Chinese adult patients with hypertrophic cardiomyopathy》, Chinese Association of Cardiology, Editorial Board of Chinese Journal of Cardiovascular Diseases. Guidelines for the diagnosis and treatment for Chinese adult patients with hypertrophic cardiomyopathy[J]. Chin J Cardiol, 2017, 45(12): 1015-1032. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0253-3758. 2017. 12. 005.
- [2] Spirito P, Autore C, Formisano F, *et al.* Risk of sudden death and outcome in patients with hypertrophic cardiomyopathy with benign presentation and without risk factors[J]. Am J Cardiol, 2014, 113(9): 1550-1555. DOI: 10. 1016/j. amjcard. 2014. 01. 435.
- [3] Maron BJ, Olivetto I, Spirito P, *et al.* Epidemiology of hypertrophic cardiomyopathy-related death: revisited in a large non-referral-based patient population[J]. Circulation, 2000, 102(8):

- 858-864. DOI: 10. 1161/01. cir. 102. 8. 858.
- [4] 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. DOI: 10. 1161/CIRCULATIONAHA. 119. 040271.
- [5] Coppini R, Santini L, Olivetto I, *et al.* Abnormalities in sodium current and calcium homeostasis as drivers of arrhythmogenesis in hypertrophic cardiomyopathy[J]. Cardiovasc Res, 2020, 116(9): 1585-1599. DOI: 10. 1093/cvr/cvaa124.
- [6] Gimeno JR, Tomé-Esteban M, Lofiego C, *et al.* Exercise-induced ventricular arrhythmias and risk of sudden cardiac death in patients with hypertrophic cardiomyopathy[J]. Eur Heart J, 2009, 30(21): 2599-2605. DOI: 10. 1093/eurheartj/ehp327.
- [7] Packer M. What causes sudden death in patients with chronic heart failure and a reduced ejection fraction? [J]. Eur Heart J, 2020, 41(18): 1757-1763. DOI: 10. 1093/eurheartj/ehz553.
- [8] Cheng S, Choe YH, Ota H, *et al.* CMR assessment and clinical outcomes of hypertrophic cardiomyopathy with or without ventricular remodeling in the end-stage phase[J]. Int J Cardiovasc Imaging, 2018, 34(4): 597-605. DOI: 10. 1007/s10554-017-1263-3.
- [9] Becker RC, Owens AP, Sadayappan S. Tissue-level inflammation and ventricular remodeling in hypertrophic cardiomyopathy[J]. J Thromb Thrombolysis, 2020, 49(2): 177-183. DOI: 10. 1007/s11239-019-02026-1.
- [10] 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. DOI: 10. 1093/eurheartj/ehu284.
- [11] 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. Developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons[J]. J Am Coll Cardiol, 2011, 58(25): e212-e260. DOI: 10. 1016/j. jacc. 2011. 06. 011.
- [12] Minami Y, Haruki S, Kanbayashi K, *et al.* B-type natriuretic peptide and risk of sudden death in patients with hypertrophic cardiomyopathy[J]. Heart Rhythm, 2018, 15(10): 1484-1490. DOI: 10. 1016/j. hrthm. 2018. 04. 030.
- [13] Shirotani S, Minami Y, Saito C, *et al.* B-type natriuretic peptide and outcome in patients with apical hypertrophic cardiomyopathy[J]. J Cardiol, 2020, 76(4): 357-363. DOI: 10. 1016/j. jjcc. 2020. 03. 015.
- [14] Todiere G, Nugara C, Gentile G, *et al.* Prognostic role of late Gadolinium enhancement in patients with hypertrophic cardiomyopathy and low-to-intermediate sudden cardiac death risk score[J]. Am J

- Cardiol, 2019, 124(8): 1286–1292. DOI: 10.1016/j.amjcard.2019.07.023.
- [15] Maron MS, Olivetto I, Maron BJ, *et al.* The case for myocardial ischemia in hypertrophic cardiomyopathy[J]. J Am Coll Cardiol, 2009, 54(9): 866–875. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.04.072.
- [16] Bravo PE. Is there a role for cardiac positron emission tomography in hypertrophic cardiomyopathy? [J]. J Nucl Cardiol, 2019, 26(4): 1125–1134. DOI: 10.1007/s12350-018-1298-4.
- [17] Hiemstra YL, Debonnaire P, Bootsma M, *et al.* Global longitudinal strain and left atrial volume index provide incremental prognostic value in patients with hypertrophic cardiomyopathy[J]. Circ Cardiovasc Imaging, 2017, 10(7): e005706. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.116.005706.
- [18] Ackerman MJ, Priori SG, Willems S, *et al.* HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies; this document was developed as a partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association(EHRA)[J]. Heart Rhythm, 2011, 8(8): 1308–1339. DOI: 10.1016/j.hrthm.2011.05.020.
- [19] Gaertner-Rommel A, Tiesmeier J, Jakob T, *et al.* Molecular autopsy and family screening in a young case of sudden cardiac death reveals an unusually severe case of FHL₁ related hypertrophic cardiomyopathy[J]. Mol Genet Genomic Med, 2019, 7(8): e841. DOI: 10.1002/mgg3.841.
- [20] Maron MS, Finely JJ, Bos JM, *et al.* Prevalence, clinical significance, and natural history of left ventricular apical aneurysms in hypertrophic cardiomyopathy[J]. Circulation, 2008, 118(15): 1541–1549. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.781401.
- [21] Itzhaki Ben Zadok O, Hasdai D, Witberg G, *et al.* Calculated risk for sudden cardiac death in patients with apical *versus* nonobstructive nonapical hypertrophic cardiomyopathy[J]. Am J Cardiol, 2018, 122(9): 1551–1556. DOI: 10.1016/j.amjcard.2018.07.014.
- [22] Jan MF, Todaro MC, Oreto L, *et al.* Apical hypertrophic cardiomyopathy: present status[J]. Int J Cardiol, 2016, 222: 745–759. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.07.154.
- [23] Avanesov M, Munch J, Weinrich J, *et al.* Prediction of the estimated 5-year risk of sudden cardiac death and syncope or non-sustained ventricular tachycardia in patients with hypertrophic cardiomyopathy using late gadolinium enhancement and extracellular volume CMR[J]. Eur Radiol, 2017, 27(12): 5136–5145. DOI: 10.1007/s00330-017-4869-x.
- [24] Debonnaire P, Thijssen J, Leong DP, *et al.* Global longitudinal strain and left atrial volume index improve prediction of appropriate implantable cardioverter defibrillator therapy in hypertrophic cardiomyopathy patients [J]. Int J Cardiovasc Imaging, 2014, 30(3): 549–558. DOI: 10.1007/s10554-014-0378-z.
- [25] Tsuda T, Hayashi K, Konno T, *et al.* J waves for predicting cardiac events in hypertrophic cardiomyopathy [J]. JACC Clin Electrophysiol, 2017, 3(10): 1136–1142. DOI: 10.1016/j.jacep.2017.03.010.
- [26] Jalanko M, Tarkiainen M, Sipola P, *et al.* Left ventricular mechanical dispersion is associated with nonsustained ventricular tachycardia in hypertrophic cardiomyopathy[J]. Ann Med, 2016, 48(6): 417–427. DOI: 10.1080/07853890.2016.1186826.
- [27] Brough J, Jain M, Jerves T, *et al.* Genetic screening for hypertrophic cardiomyopathy in large, asymptomatic military cohorts[J]. Am J Med Genet C Semin Med Genet, 2020, 184(1): 124–128. DOI: 10.1002/ajmg.c.31772.
- [28] Jensen PB, Jensen LJ, Brunak S. Mining electronic health records: towards better research applications and clinical care[J]. Nat Rev Genet, 2012, 13(6): 395–405. DOI: 10.1038/nrg3208.
- [29] Demner-Fushman D, Chapman WW, McDonald CJ. What can natural language processing do for clinical decision support? [J]. J Biomed Inform, 2009, 42(5): 760–772. DOI: 10.1016/j.jbi.2009.08.007.
- [30] Moon S, Liu S, Scott CG, *et al.* Automated extraction of sudden cardiac death risk factors in hypertrophic cardiomyopathy patients by natural language processing[J]. Int J Med Inform, 2019, 128: 32–38. DOI: 10.1016/j.ijmedinf.2019.05.008.
- [31] Nistri S, Olivetto I, Maron MS, *et al.* β blockers for prevention of exercise-induced left ventricular outflow tract obstruction in patients with hypertrophic cardiomyopathy [J]. Am J Cardiol, 2012, 110(5): 715–719. DOI: 10.1016/j.amjcard.2012.04.051.
- [32] McCully RB, Nishimura RA, Tajik AJ, *et al.* Extent of clinical improvement after surgical treatment of hypertrophic obstructive cardiomyopathy[J]. Circulation, 1996, 94(3): 467–471. DOI: 10.1161/01.cir.94.3.467.
- [33] Ommen SR, Maron BJ, Olivetto I, *et al.* Long-term effects of surgical septal myectomy on survival in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy[J]. J Am Coll Cardiol, 2005, 46(3): 470–476. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.02.090.
- [34] Udelson JE. Evaluating and reducing the risk of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy [J]. Circulation, 2019, 139(6): 727–729. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038436.
- [35] Maron MS, Rowin EJ, Wessler BS, *et al.* Enhanced American College of Cardiology/American Heart Association strategy for prevention of sudden cardiac death in high-risk patients with hypertrophic cardiomyopathy [J]. JAMA Cardiol, 2019, 4(7): 644–657. DOI: 10.1001/jamacardio.2019.1391.