

心肌纤维化和肥厚型心肌病研究进展

王丽丽<sup>1</sup>, 梁 斌<sup>2</sup>, 边云飞<sup>2</sup>, 肖传实<sup>1</sup>

(1. 山西医科大学第一医院, 山西省太原市 030001; 2. 山西医科大学第二医院, 山西省太原市 030001)

[关键词] 肥厚型心肌病; 成纤维细胞; 纤维化; 钆延迟增强扫描  
[摘 要] 肥厚型心肌病是最常见的遗传性心肌病,被认为是青少年和运动员心源性猝死的首要原因,而纤维化在该疾病的发生发展中起着重要的作用。钆延迟增强扫描技术的出现对于肥厚型心肌病的诊断、鉴别诊断及危险分层有很大价值。现将心肌纤维化及肥厚型心肌病的研究做一综述。  
[中图分类号] R5 [文献标识码] A

Advancements in the Myocardial Fibrosis in Hypertrophic Cardiomyopathy

WANG Li-Li<sup>1</sup>, LIANG Bin<sup>2</sup>, BIAN Yun-Fei<sup>2</sup>, and XIAO Chuan-Shi<sup>1</sup>  
(1. The First Hospital of the Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi 030001, China; 2. The Second Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi 030001, China)

[KEY WORDS] Hypertrophic Cardiomyopathy; Fibroblast; Fibrosis; Late Gadolinium Enhancement  
[ABSTRACT] Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is one of the most common inherited cardiomyopathy, and it is believed to be the leading cause of sudden cardiac death for teenagers and athletes. Fibrosis plays an important role in the occurrence and development of HCM. A new technique, late gadolinium enhancement (LGE) imaging appears to be helpful in the diagnosis, differential diagnosis, and risk stratification of HCM patients. This review aims to summarize the current knowledge of fibrosis and hypertrophic cardiomyopathy.

肥厚型心肌病 (hypertrophic cardiomyopathy, HCM)是以左心室或右心室并累积室间隔的不对称HCM,而心肌纤维化作为心肌重塑的主要病理基础,也是HCM的主要病理改变,同时其还与HCM的发病、诊断、治疗及预后密切相关,因此研究心肌纤维化的发病机制及诊断治疗对于HCM具有重要价值,现将近年的相关研究进行综述。

1 成纤维细胞和心肌纤维化

心脏组织主要由心肌细胞、成纤维细胞、神经细胞、血管以及病理状态下的炎症细胞组成。成纤维细胞,是由胚胎时期的间充质细胞分化而来,在正常心脏中,其数量占心脏总细胞数的70%左右<sup>[1,2]</sup>,其功能活动与心脏的正常发育、结构、信号

传导及电、机械功能等密切相关,同时当心肌发生梗死、慢性缺血、慢性压力负荷等外界刺激时其还参与了心肌损伤修复的过程<sup>[3,4]</sup>,然而,当成纤维细胞过度激活时又可导致细胞外基质蛋白的过度积聚而造成纤维组织的增生——心肌纤维化,进而对心脏的结构和功能产生不利影响。成纤维细胞作为细胞外基质的主要组成成分,可通过其细胞形态及特异性的标记物鉴定,虽然其形态随细胞个体、组织、器官以及代谢活性不同而变化,但总体来说成纤维细胞主要的形态特征是:缺乏基底膜、多型性、类层状伸展趋势,且它们有一个卵圆核、广泛的粗面内质网、突出的高尔基体和大量的细胞质颗粒样物质;其特异性标记物有:可与大量存在于成纤维细胞中的中间丝起反应的抗波形蛋白抗体以及更具特异性的胶原受体<sup>[5,6]</sup>。在心脏的正常发育过

[收稿日期] 2014-03-31  
[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(81070090)  
[作者简介] 王丽丽,硕士研究生,研究方向为冠心病基础与临床,E-mail 为 736733154@qq.com。梁斌,博士研究生,主治医师,研究方向为冠心病基础与临床,E-mail 为 tyliangbian@163.com。边云飞,博士,教授,研究方向为冠心病基础与临床,E-mail 为 yunfeibian@sina.com。通讯作者肖传实,博士,教授,博士研究生导师,研究方向为冠心病基础与临床,E-mail 为 ganxi-baozhongxin@sina.com。

程中,心外膜下细胞由最初的上皮细胞分化为间充质细胞最后发育为成熟的心肌成纤维细胞。在胎儿时期,心肌细胞和结缔组织细胞以相同的速率增加,之后心肌细胞数量保持不变,而结缔组织细胞(主要是成纤维细胞)数量会随着年龄及心脏的发育继续增加<sup>[7]</sup>。而当发生包括 HCM 在内的心血管疾病时,成纤维细胞的数量会继续增加,其数量的增加主要通过心肌组织中自身的复制、循环中骨髓细胞的迁移及转化以及内皮细胞转化而来。

尽管成纤维细胞有增殖、迁移及调节细胞外基质代谢等功能来维持心脏环境的基本稳定,但当发生心肌梗死时,其还可分化为肌成纤维细胞,因肌成纤维细胞较成纤维细胞的迁移性和收缩性均增加,并具有更加强大的分泌细胞外基质的功能,所以其在心肌梗死区心肌修复中起重要作用(若干扰肌成纤维细胞的生成、活动,可导致梗死范围的扩大、室壁的变薄及扩张、收缩功能的障碍及心脏破裂)<sup>[8-11]</sup>,但其存在及活动的同时也造成非梗死区心肌的纤维化<sup>[11]</sup>,从而影响心脏的结构及功能,因此肌成纤维细胞的存在对于梗死后心肌既有利也有弊。此外有研究表明肌成纤维细胞能够释放大量的细胞因子<sup>[12]</sup>,从而趋化其他细胞,因此我们推测肌成纤维细胞可能在炎症反应中也起到重要作用。但值得注意的是:在正常的心肌中通常不会发现肌成纤维细胞。

在心脏电生理方面,成纤维细胞和肌成纤维细胞均是不可兴奋细胞,而肌成纤维细胞的活动使间质胶原积聚增多从而产生绝缘作用使心肌兴奋传导减慢,造成部分或完全性传导阻滞。此外,研究表明心脏的成纤维细胞,特别是肌成纤维细胞可通过多种途径与心肌细胞相互作用而形成传导旁路从而导致室性心律失常<sup>[13]</sup>。上述机制可能是心肌纤维化患者突发室性心律失常而死亡的原因。

## 2 心肌中的细胞外基质

心肌中成纤维细胞的主要功能是分泌包括细胞外基质在内的多种结构蛋白,细胞外基质包绕心肌细胞并连接心肌细胞到心脏的其他组织,调节组织的发生及细胞的生理活动。在心肌损伤后细胞外基质的破坏影响这种连接作用,从而影响心脏结构和功能的完整性,因此,细胞外基质的重构是心肌损伤修复的关键部分。当细胞外基质重构时过多分泌并积聚的细胞外基质蛋白,使心肌组织硬化从而影响心室收缩和舒张功能。此外,细胞外基质

中胶原纤维沉积异常增加以及胶原组分之间的相互转变,与多种心脏疾病中心肌收缩和舒张功能障碍以及电不稳定性有关<sup>[14-17]</sup>。

心肌的主要胶原成分是 I 型和 III 型胶原蛋白<sup>[7]</sup>,而 IV、V 和 VI 型胶原蛋白的含量很少。成纤维细胞摄取脯氨酸和赖氨酸等所需氨基酸,并在粗面内质网的核蛋白体上合成前  $\alpha$  多肽链,输送到高尔基复合体后,组成前胶原分子;前胶原分子由分泌囊泡游走到细胞内表面,然后通过胞吐作用释放到细胞外;之后在前胶原酶作用下,将每一个前  $\alpha$  多肽链的尾段去除,即形成原胶原分子;原胶原分子聚集交联成具有周期性横纹的胶原原纤维;由胶原原纤维互相结合形成胶原纤维。在胶原合成过程中会有 I 型胶原的 C、N-末端前肽(P I CP, P I NP)和 III 型胶原的 C、N-末端前肽(P III CP, P III NP)释放,因此 P I CP、P I NP、P III CP、P III NP 可能可以作为衡量胶原沉积的重要标志物。另一方面,无论是在生理状态下的胶原代谢还是病理状态下的细胞外基质重构,胶原纤维降解均会释放 C、N-末端肽<sup>[18]</sup>,因此, I 型胶原末端肽(C I TP, N I TP)和 III 型胶原末端肽(C III TP, N III TP)可能可以作为胶原降解的重要标志物。上述指标的测量可反应心脏病患者胶原纤维以及细胞外基质的代谢量。

## 3 肥厚型心肌病

HCM 是一种常染色体显性遗传病,它主要以不对称性的左心室肥厚及少数情况的右心室肥厚为特点,并排除因后负荷增加引起的心肌肥厚的情况(例如主动脉瓣狭窄、动脉高血压等引起的心脏后负荷增加)。HCM 的患病率约 1/500 ~ 1/1000,本病绝大多数是因编码肌小节相关蛋白基因突变所致,至今为止,至少有 27 种基因突变被报道与 HCM 有关<sup>[19]</sup>;约 60% ~ 70% 的 HCM 患者是因编码  $\beta$  肌球蛋白重链、肌球蛋白结合蛋白 C 和心肌肌钙蛋白的基因突变所致<sup>[20]</sup>;约 50% HCM 患者具有家族史,其余 50% 是后天基因突变引起<sup>[21]</sup>。

HCM 的表型及临床表现个体差异较大。心室壁厚度从仅可检测到 > 50 mm 间不等,临床表现从无任何症状到心衰。HCM 的组织学研究发现: HCM 的肥大心肌细胞排列紊乱<sup>[22]</sup>且纤维化程度增加,尤其是终末期的 HCM 患者上述表现更明显。我们猜测排列紊乱的心肌细胞可减弱心肌收缩力和/或影响心肌的活性,而心肌收缩力的减弱及活性的下降又进一步刺激心肌肥厚的缓慢进行。

尽管室壁增厚是 HCM 的形态学标志,但多数研究支持心肌纤维化是 HCM 的原发改变而非继发于心肌肥厚。Shirani 等<sup>[23]</sup>发现 HCM 患者心肌纤维化程度较高血压心肌病等继发于心肌肥厚的心肌纤维化程度明显加重;Maron 等<sup>[24]</sup>研究发现 5 个月大 HCM 患儿尸检发现其心肌纤维化程度明显重于同年龄段的正常儿童。此外,有研究发现多数 HCM 患者到死亡心脏的泵血功能(即射血分数)均在正常范围内,然而心肌肥厚及纤维化可导致左心室舒张功能障碍及回心血量减少,在病程早期可表现为左心房扩大及二尖瓣返流<sup>[25]</sup>,因此大多数的 HCM 均为“射血分数正常的心力衰竭”。

有些 HCM 患者随着室腔内压力的变化而出现动态的心室流出道梗阻(即梗阻性 HCM)。在 HCM 患者中运动实验可用来区分:HCM 中 30% 患者任何情况下均为梗阻性;30% 患者流出道的梗阻需要运动实验的诱导;只有 30% 的 HCM 患者在任何情况下均不会出现流出道梗阻(HNCM)<sup>[22]</sup>。有研究证明因心肌收缩时腔内压力变化造成的梗阻可能也是心肌肥厚的另一刺激因素<sup>[26]</sup>。有症状 HOCM 患者在使用负性肌力药物治疗失败后可通过经典的主动脉瓣下室间隔心肌切除术、经导管室间隔消融术<sup>[27]</sup>的方法获得临床益处。而对 HNCM 患者的治疗在很大程度上还遵循“射血分数正常的心力衰竭”的治疗原则。

HCM 的死亡率为每年 1% ,与恶性心律失常性死亡可发生在任何年龄,及心力衰竭和中风性死亡发生在高龄人群不同,HCM 患者中有个亚群死亡率为整个 HCM 患者死亡率的 4 倍(即 4% ~5%/年),已确定的 HCM 患者这个亚群的五种高危因素<sup>[28]</sup>为:心脏猝死家族史、反复晕厥史、自发持续性室性心动过速、运动后血压反应异常(收缩压不升高或反而降低)、左心室壁或室间隔厚度超过 30 mm。以上高危因素越少预后越好。在识别这些高危患者后,可通过植入自动除颤仪(ICD)来预防心律失常性死亡的发生,然而目前这种预防方式仍存在很大的争议。有研究表明,存在一种高危因素与多种高危因素的 HCM 患者植入 ICD 后预后无明显差异<sup>[29]</sup>。在这种情况下,研究并探索 HCM 的其他高危因素及筛选金标准,以便于更好的筛选出适合植入 ICD 的患者将具有重大意义。

4 纤维化的影像表现

20 世纪 70 年代,对心肌梗死患者第一次使用

经典的碘增强 CT 分辨出心肌梗死区与正常心肌。近年来钆延迟增强扫描(late gadolinium enhancement, LGE)在评价急性和陈旧性梗死、心肌纤维化以及其他可引起间质扩张的病变均有很高的敏感性,如:心肌纤维化、水肿以及炎症浸润,包括心肌炎、炎症性扩张、HCM、淀粉样变性、结节病等<sup>[30]</sup>。但必须注意的是,并不是所有的晚期增强显示的部位均是代表陈旧性的疤痕,特别是在 HCM 中。

心肌纤维化时钆增强 MRI 显像可通过肉眼观察,也可使用专用软件计算纤维化占整个左心室重量的百分比。然关于定量纤维化百分比技术目前仍存在争议:有研究者将 LGE 后信号强度较正常部位高两个或两个以上的标准差定义为信号增强,而同时也有研究证明,将大于两个标准差的信号强度定义为纤维化的阈值可能会过高估计纤维化量;目前在病因学及组织病理学比较公认的纤维化定量主要是采用损伤区域最大信号强度的一半作为阈值<sup>[30]</sup>。然而,MRI 空间分辨率较低从而限制了其对微观间质纤维化的分辨,且钆延迟增强显像不能测定出胶原的容积<sup>[30]</sup>。新的影像技术如 T1 映射、细胞外体积的研究对弥漫性心肌纤维化的评估有很大用处<sup>[31]</sup>。其他影像技术如:CT 碘成像、核医学显像(SPECT、PET)、超声背向散射积分以及参数化方法(斑点追踪)<sup>[30-35]</sup>,在理论上可以定位、定性、检测胶原含量、判断心肌纤维化逆转程度。

LGE 还可用于 HCM 患者的危险分层。晚期钆增强的信号强度被认为与室壁厚度、心室和心房的功能、室性心律失常的发生率以及植入 ICD 的 HCM 患者放电频率均有关。对于已经确诊为 HCM 的患者,若钆延迟增强无显像,表示该患者预后良好(100% 在 6 年随访中生存);而钆延迟显像 $\geq 5\%$  左心室质量、室间隔厚度 $\geq 30$  mm 以及心房颤动(AF)是死亡和 ICD 放电的独立预测因子。当患者 LGE 仅可观察到的最小量时 HCM 患者的风险较小,其风险性类似于无 LGE 的患者。此外,在初次行 LGE 后 2 年内重复行 MRI 检查若 LGE 的量逐渐增加表明 HCM 恶化,因此,钆延迟增强的存在与否以及存在的量对 HCM 有重要的价值<sup>[21]</sup>。

5 HCM 的治疗

鉴于纤维化在 HCM 诊断中的重要性,学者们猜想,抗纤维化是否可以成为治疗 HCM 的切入点。众所周知,肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensinaldosterone system, RAAS)是心肌纤维化发



病的重要机制之一,且目前血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)、血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂(ARB)以及醛固酮受体拮抗剂均已被证明可改善包括高血压心脏病、扩张型心肌病在内的多种疾病的心肌纤维化。关于 HCM 的研究有:2001 年研究表明在肌球蛋白重链基因突变的转基因 HCM 兔模型中,辛伐他汀可逆转已形成的心肌肥厚<sup>[36]</sup>;2005 年就有研究者发现在 HCM 中缬沙坦可减少患者血清中 P I CP、PⅢNP 等胶原标志物<sup>[21]</sup>,且目前还有Ⅱ期临床试验正在测试是否氯沙坦能降低心肌肥厚和纤维化,并改善 HCM 心室舒张等多种功能状态<sup>[21]</sup>。

近年来陈月红等<sup>[37]</sup>研究发现,醛固酮可促进胶原基因的表达从而参与心肌肥厚的形成,因此使用醛固酮受体拮抗剂螺内酯可抗心肌纤维化。王荣等<sup>[38]</sup>发现 $\beta$ 受体阻滞剂比索洛尔可减轻心肌间质纤维化,但不能完全逆转纤维化过程。基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMP)参与了心脏的重塑过程,同时,MMP 抑制剂可以调节动物模型心脏重塑过程,改善心功能<sup>[38]</sup>,使我们设想 MMP 可适用于抑制 HCM 的心脏重塑。

关于 HCM 的非药物治疗目前主要有双腔起搏器的植入、埋藏式心脏复律除颤器植入、肥厚室间隔切除术、经皮腔内间隔心肌化学消融术等,且李占全等<sup>[39]</sup>发现在手术后应该继续使用药物治疗。

## 6 展 望

在未来,使用影像技术检测心肌纤维化将成为日常临床工作中评价 HCM 的一部分。由于钆增强显像的局限性,除钆增强 MRI 显像被引入临床常规诊断外,其他的影像技术也将应用于 HCM 的临床诊断。纤维化是否存在以及纤维化程度将成为内科医生评估患者病情的一种标准。此外,影像技术检测纤维化信息将作为制定治疗方案的依据,例如,一级预防:决定是否对可发生猝死的 HCM 高危患者植入 ICD,决定对有明显流出道梗阻的患者是否行消融或心肌切除术。鉴于纤维化在 HCM 中的重要性,抗纤维化在治疗 HCM 中将有很大前景。

### [参考文献]

[1] Yue ZC, Zhang YH, Xie J, et al. Transient receptor potential (TRP) channels and cardiac fibrosis[J]. *Current Topics Med Chem*, 2013, 13: 270-282.

[2] Banerjee I, Fuseler JW, Price RL, et al. Determination of cell types and numbers during cardiac development in the

neonatal and adult rat and mouse[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2007, 293: H1 883-891.

[3] Zeisberg EM, Kalluri R. Origins of cardiac fibroblasts[J]. *Circ Res*, 2010, 107(11): 1 304-312.

[4] Turner NA. The cardiac fibroblast[M]. Kerala: Research Signpost, 2011.

[5] Camelliti P, Green CR, LeGrice I, et al. Fibroblast network in rabbit sinoatrial node: structural and functional identification of homogeneous and heterogeneous cell coupling[J]. *Circ Res*, 2004, 94(6): 828-835.

[6] Souders CA, Bowers SL, Baudino TA. Cardiac fibroblast: the renaissance cell [J]. *Circ Res*, 2009, 105: 1 164-176.

[7] Camelliti P, Borg TK, Kohl P. Structural and functional characterisation of cardiac fibroblasts[J]. *Cardiovasc Res*, 2005, 65(1): 40-51.

[8] Fan D, Takawale A, Lee J, et al. Cardiac fibroblasts, fibrosis and extracellular matrix remodeling in heart disease [J]. *Fibrogenesis Tissue Repair*, 2012, 5(1): 15.

[9] Hinz B, Phan SH, Thannickal VJ, et al. Recent developments in myofibroblast biology: paradigms for connective tissue remodeling [J]. *Am J Pathol*, 2012, 180: 1 340-355.

[10] Turner NA, Porter KE. Function and fate of myofibroblasts after myocardial infarction[J]. *Turner Porter Fibrogenesis Tissue Repair*, 2013, 6(5): 1-10.

[11] van den Borne SW, Diez J, Blankesteijn WM, et al. Myocardial remodeling after infarction: the role of myofibroblasts[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2010, 7: 30-37.

[12] Daskalopoulos EP, Janssen BJ, Blankesteijn WM. Myofibroblasts in the infarct area: concepts and challenges [J]. *Microsc Microanal*, 2012, 18(1): 35-49.

[13] Rohr S. Arrhythmogenic implications of fibroblast-myocyte interactions[J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2012, 5(2): 442-452.

[14] Lombardi R, Betocchi S, Losi MA, et al. Myocardial collagen turnover in hypertrophic cardiomyopathy[J]. *Circulation*, 2003, 108(12): 1 455-460.

[15] Fassbach M, Schwartzkopff B. Elevated serum markers for collagen synthesis in patients with hypertrophic cardiomyopathy and diastolic dysfunction[J]. *Z Kardiol*, 2005, 94(5): 328-335.

[16] Xia Y, Dobaczewski M, Gonzalez-Quesada C, et al. Endogenous thrombospondin 1 protects the pressure-overloaded myocardium by modulating fibroblast phenotype and matrix metabolism [J]. *Hypertension*, 2011, 58: 902-911.

[17] Roldán V, Marín F, Gimeno JR, et al. Matrix metalloproteinases and tissue remodeling in hypertrophic cardio-

- myopathy[J]. *Am Heart J*, 2008, 156(1): 85-91.
- [18] Fan D, Takawale A, Lee J, et al. Cardiac fibroblasts, fibrosis and extracellular matrix remodeling in heart disease[J]. *Fibrogenesis Tissue Repair*, 2012, 5(1): 15.
- [19] Maron BJ, Maron MS, Semsarian C. Genetics of hypertrophic cardiomyopathy after years: clinical perspectives[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 60(8): 705-715.
- [20] 王曙霞, 邹玉宝, 王虎, 等.  $\beta$  肌蛋白重链及心脏型肌球蛋白结合蛋白 C 基因突变的肥厚型心肌病患者生存分析[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2012, 14: 355-357.
- [21] Kawano H, Toda G, Nakamizo R, et al. Valsartan decreases type I collagen synthesis in patients with hypertrophic cardiomyopathy[J]. *Circ J*, 2005, 69(10): 1244-248.
- [22] Prinz C, Farr M, Hering D, et al. The diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy[J]. *Dtsch Arztebl Int*, 2011, 108(13): 209-215.
- [23] Shirani J, Pick R, Roberts WC, et al. Morphology and significance of the left ventricular collagen network in young patients with hypertrophic cardiomyopathy and sudden cardiac death[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2000, 35: 36-44.
- [24] Maron BJ, Spirito P, Wesley YE, et al. Development and progression of left ventricular hypertrophy in children with hypertrophic cardiomyopathy[J]. *N Engl J Med*, 1986, 315: 610-614.
- [25] Prinz C, Van Buuren F, Bogunovic N, et al. In patients with hypertrophic cardiomyopathy myocardial fibrosis is associated with both left and left atrial dysfunction[J]. *Acta Cardiol*, 2012, 67(2): 187-193.
- [26] Maron MS, Olivetto I, Zenovich AG, et al. Hypertrophic cardiomyopathy is predominantly a disease of left ventricular outflow tract obstruction[J]. *Circulation*, 2006, 114(21): 2232-239.
- [27] Woo A, Williams WG, Choi R, et al. Clinical and echocardiographic determinants of long-term survival after surgical myectomy in obstructive hypertrophic cardiomyopathy[J]. *Circulation*, 2005, 111(16): 2033-041.
- [28] Elliott PM, Poloniecki J, Dickie S, et al. Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy: identification of high risk patients[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2000, 36(7): 2212-218.
- [29] Maron BJ, Spirito P, Shen WK, et al. Implantable cardioverter-defibrillators and prevention of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy[J]. *JAMA*, 2007, 298(4): 405-412.
- [30] Ordovas KG, Higgins CB. Delayed contrast enhancement on MR images of myocardium: past, present, future[J]. *Radiology*, 2011, 261(2): 358-374.
- [31] Jerosch-Herold M, Sheridan DC, Kushner JD, et al. Cardiac magnetic resonance imaging of myocardial contrast uptake and blood flow in patients affected with idiopathic or familial dilated cardiomyopathy[J]. *Am J Physiol, Heart Circ Physiol*, 2008, 295(3): H1234-242.
- [32] 郭淑香, 孙冬梅, 薛瑞凤, 等. 糖尿病大鼠心肌纤维化的病理改变和超声背向散射积分参数评价[J]. *医学影像学杂志*, 2010, 20: 119-123.
- [33] 毕小军, 邓又斌, 黎春雷, 等. 超声背向散射积分评价缬沙坦药物治疗对自发性高血压大鼠心肌组织纤维化的逆转作用[J]. *放射学实践*, 2008, 23: 475-478.
- [34] Saito M, Okayama H, Yoshii T, et al. Clinical significance of global two-dimensional strain as a surrogate parameter of myocardial fibrosis and cardiac events in patients with hypertrophic cardiomyopathy[J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2012, 13(7): 617-623.
- [35] 郭应坤, 李真林, 郜发宝. 心肌纤维化的分子影像学评价[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2013, 33(5): 398-400.
- [36] Christian Prinz, Martin Farr, Kai Thorsten Laser, et al. Determining the role of fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy[J]. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2013, 11(4): 495-504.
- [37] 陈月红, 夏朝红, 杨玉雯, 等. 醛固酮拮抗剂对原发性高血压心肌纤维化的影响[J]. *临床心血管病杂志*, 2003, 19(8): 466-468.
- [38] 王荣, 张芸, 蔡恒, 等. 比索洛尔逆转高血压左室肥厚和纤维化的超声评价研究[J]. *中国医学影像*, 2003, 19(12): 1643-645.
- [39] 李占全, 金元哲. 肥厚性梗阻性心脏病间隔消融术[M]. 介入心脏病(第2版), 2012.

(此文编辑 许雪梅)