

HCM合并PH的发病机制研究进展

娜孜拉·努尔兰, 迪丽努尔买买提依明*

新疆医科大学第一附属医院综合心脏内科, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年1月9日; 录用日期: 2023年2月3日; 发布日期: 2023年2月14日

摘要

肺动脉高压(Pulmonary hypertension, PH)是一种以肺血管系统为核心的病理综合征, 而肥厚型心肌病(Hypertrophic cardiomyopathy, HCM)是最常见的遗传性心肌病之一。HCM患者出现PH后, 可能使患者进展为晚期心衰, 严重影响HCM患者的生命质量及预后。但近年来HCM相关的PH并未被作为热点进行研究。本文就肺血管阻力、肺血管重构两个方面对HCM患者发生PH的发病机制进行综述。

关键词

肺动脉高压, 肥厚型心肌病, 肺血管

Progress in the Pathogenesis of HCM Complicated with PH

Nazila Nuerlan, Dilinuer Maimaitiyiming*

Department of General Cardiology, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Jan. 9th, 2023; accepted: Feb. 3rd, 2023; published: Feb. 14th, 2023

Abstract

Pulmonary hypertension (PH) is a pathological syndrome with the pulmonary vasculature system as the core, and hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is one of the most common genetic cardiomyopathies. After the occurrence of PH in HCM patients, patients may progress to advanced heart failure, which seriously affects the quality of life and prognosis of HCM patients. However, HCM related PH has not been studied as a hot spot in recent years. This article reviews the pathogenesis of PH in HCM patients from two aspects: pulmonary vascular resistance and pulmonary vascular remodeling.

*通讯作者 Email: 2459720271@qq.com

Keywords

Pulmonary Hypertension, Hypertrophic Cardiomyopathy, Pulmonary Vessels

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

肺动脉高压(Pulmonary hypertension, PH)是一种以肺血管系统为核心的病理性综合征, 多由肺血管重构及肺血管阻力异常升高这两种因素导致。在多年的流行病学调查中, PH 的患病率在女性中占比较大, 相关预后较差, 长期 PH 可能导致原有的左心功能障碍加重, 也可能继发导致右心室功能不全、降低生命质量甚至死亡[1]。肥厚型心肌病(Hypertrophic cardiomyopathy, HCM)是最常见的遗传性心肌病之一, 其中约 40%~60%的病例与基因突变相关[2]。当 HCM 患者出现 PH, 可能使更多患者进展为晚期心衰, 严重影响 HCM 患者的生命质量及预后。PH 虽然是 HCM 病程中发病率较高的合并症, 但其在早期病变时较难发现。左心相关性肺动脉高压是近期研究热点之一, 但 HCM 相关的 PH 并未被足够重视。笔者将从肺血管阻力、肺血管重构等两个方面对 HCM 患者发生 PH 的发病机制进行综述。

2. 肺血管阻力增高

HCM 因心肌纤维化、心室壁顺应性降低等原因, 多影响左心舒缩功能, 故 HCM 患者可以通过毛细血管前和毛细血管后两种方式升高肺血管床压力, 这个潜在机制启动的相关影响因素可以与左心房室压力相关, 可以与 HCM 特有的心肌结构异常相关, 也可以与其他继发因素相关。

2.1. 毛细血管后性 PH

因各种因素导致肺血管循环系统中的肺静脉血液回流受阻, 继发扩张肺静脉、升高肺血管床压力, 从而导致的肺动脉高压, 通常被称为毛细血管后性 PH, 多与肥厚型心肌病等左心疾病相关。

1) 左心室

静息肺动脉收缩压(PASP)升高可能是左室充盈压升高的结果[3]。HCM 患者的心室肌纤维化改变以及排列紊乱的心肌细胞等都是其特有的组织学病变, 可影响心室肌的舒张功能, 当 HCM 患者因基因突变等原因导致心肌肥厚后, 在早期心室肌收缩力可代偿性增强, 左心室射血时间延长且充盈压逐渐上升, 肥厚的心室壁使左室充盈压持续升高, 反向升高肺血管阻力, 肺毛细血管持续扩张可导致肺动脉高压的形成。

2) 左心房

HCM 患者的心肌纤维化范围可覆盖全心心肌, 当临床表型体现在左心房时, 可表现为 HCM 独有的心房壁肥厚但房内腔不扩大的特点, 肥厚的心房肌通过反复间断的挤压作用升高左房内充盈压及心房内容积, 反向阻止肺静脉血液正常回流, 与此同时, 心室肌增强的收缩力使血液从二尖瓣口反流, 进一步增强了左房充盈压, 加重了对肺血管床阻力的影响, 进而导致了 PH 的形成。有研究表明房颤是梗阻型肥厚型心肌病患者发生 PH 的独立危险因素, 当 HCM 患者左心房内径逐渐增大后, 重塑的心房肌, 在离子通道紊乱等多种因素的作用下, 出现复极化离散度增加从而影响窦房结的正常电传导, 导致房颤的持

续发生。房颤可能导致心房功能障碍, 进一步影响毛细血管后性 PH 的进展, 加重 PH, 从而促进 AF 过程, 形成恶性循环[4]。

3) 左室流出道梗阻

室间隔肥厚型心肌病是 HCM 最常见的一种类型, 心肌纤维化最常累及室间隔, 而该部位的异常肥厚将通过减少左室流出道内径来加强心肌收缩力, 同时影响二尖瓣反流量增加, 出现相对性二尖瓣关闭不全。在心室收缩时反复被反流血液冲刷的二尖瓣前叶逐渐前移, 进一步减少左室流出道横截面积并升高压力梯度, 直至与肥厚的室间隔碰撞出现梗阻, 当心室肌收缩时, 射出的血液通过关闭不全的二尖瓣口大量反流至心房, 反复冲击性的增加左房充盈压, 与肺静脉回流至心房的血液对撞升高肺血管床压力。二尖瓣长期的关闭不全使左心充盈压始终处于高压状态, 通过影响肺循环系统的血流形成 PH。Ong 等人发现, 缓解 OHCM 患者的流出道压力梯度, 可以通过改善左心室功能和降低左心房负荷来降低肺动脉压力水平, 改善 PH 相关的不良预后[5]。长期的高强度心肌收缩随着心肌血流储备量的耗尽, 逐渐出现收缩功能障碍, 此时日渐升高的左室充盈压在与心肌纤维化等组织学改变的共同作用下, 心室肌出现舒张功能障碍, 故 HCM 合并 PH 的患者后期往往进展为难治性心衰。

2.2. 毛细血管前性 PH

在单纯左心疾病所致肺动脉高压中, 右心室因肺循环压力过高而使后负荷增加, 导致右心室肥厚、舒缩功能下降, 并逐渐进展为右心衰竭[6]。在一项对左室射血分数保留型心衰患者的研究中发现, 右心室功能是心血管相关死亡率的独立预测因子[7]。但 HCM 的特点为全心肌纤维化改变, 在患者肺循环系统处于正常代偿状态时, 右心室游离壁已出现纤维化改变进而影响右心室功能, 故我们可以认为右心室功能下降是 HCM 内在特征。而长期的肺动脉高压在肥厚型心肌病患者进展为右心衰的过程中可以起到很重要的作用[8]。低阻力肺动脉系统受到右心室的影响, 肺动脉内径逐渐较前增宽, 影响血流对肺动脉壁产生压力, 通过毛细血管前途径升高的肺动脉收缩压同时也增加了右心后负荷, 形成了恶性循环。

HCM 是一种涉及双心室的疾病, 当患者出现 TTN 基因或多重基因突变时, 可能会出现右心室肥厚的临床表型[9], 而过度肥厚的心肌与左室流出道压力梯度的升高合并形成的双心室流出道梗阻, 会使 HCM 患者预后更恶劣。有研究表明严重右心室肥厚的 HCM 患者在随访的 48 个月中年 SCD 率达到了 2.7%, 较一般 HCM 人群小于 1% 的 SCD 率高很多[10]。右室心肌肥厚与肺动脉高压可互相影响, 促进 HCM 患者心衰的进展, 同时也能通过心室相互依赖性对左室纵向收缩力产生不利影响, 使患者同时出现体循环淤血及呼吸困难等症状, 严重影响患者生命质量[6]。

2.3. 微血管功能障碍

微血管功能障碍是 HCM 患者的组织学病变特征之一, 可能是由于心肌内膜和中膜的异常增生和肥大引起的壁内微血管网的管腔狭窄而导致。有研究表明, 微血管功能障碍与受损的充血心肌血流量(MBF)和心肌血流储备(MFR)有关, HCM 患者的整体 MFR 与 PASP 水平呈负相关, 与 PH 的发生独立相关。可能是由于高动力射血升高的左室后负荷和减少的微血管密度增加了心肌能量代谢需求而减少了充盈的血流量, 从而导致反复的心肌缺血灌注, 进而使心室出现舒张功能障碍, 通过反向增加左心房内充盈压影响肺动脉楔压[11]。

3. 肺血管重构

3.1. L 型钙离子通道与钙超载

肥厚的心肌互相挤压导致心肌内微血管管腔减少, 随着心脏的反复舒缩泵血, 心肌细胞重复发生短

暂缺血事件,同时因代偿期心室射血时间的延长,心肌细胞耗氧量增加,使心肌细胞处于缺血缺氧状态,加重了微血管功能障碍。缺氧可导致细胞膜 L 型钙通道及晚期钠离子通道电流增加,钾离子通道电流显著下降,细胞内钙离子浓度增加。重复缺血缺氧导致钙调蛋白依赖性蛋白激酶 II (calmodulin-dependent protein-kinase II, CaMKII)被持续激活,促进心肌细胞重构和心肌舒张功能障碍。细胞内钙超载也可降解心肌收缩蛋白,使心肌收缩功能障碍[12]。而长期低氧环境也可刺激肺动脉通过抑制钾离子通道的外向电流来激活 L 型钙通道,从而使肺血管平滑肌细胞内钙超载导致肺动脉收缩[13]。故心肌细胞中的离子通道长期紊乱可能通过膜电位及氧耗来影响肺血管平滑肌细胞上的离子通道从而导致 PH 的形成。

3.2. 低氧诱导因子

低氧诱导因子(hypoxia inducible factors, HIF)是一类对缺氧极其敏感的蛋白质,其活性受细胞内氧含量的调节[14]。当长期处于低氧环境时,人体 HIFs 途径可被激活诱导肺动脉高压的发生。而心肌细胞长期的间歇缺血缺氧也形成了特殊的低氧环境,或许会通过激活 HIF 转录因子来调控心室重构及氧化应激等病理过程。

HIF-1 α 为 HIF 的 α 亚型之一,主要在肺血管平滑肌细胞中表达,参与肺血管重构,是低氧诱导 PH 的重要因素之一。HCM 患者的心肌细胞及间质在缺氧状态下激活氧化应激过程,从中产生的活性氧也可诱发 HIF-1 α 过度表达,使损害心血管的大量基因被转录,导致心肌细胞凋亡,促心肌纤维化,损害心肌舒张功能[15]。HIF-2 α 是一种与 HIF-1 α 结构相似但靶基因不同的转录因子。主要在肺血管内皮细胞内表达,其依赖内皮素-1 (endothelin 1, ET-1)收缩肺血管,也可通过促进细胞凋亡来参与肺动脉及右心室重构的过程。颜涵等人发现抑制内皮细胞 HIF-2 α 可缓解 PH 并逆转右心室重构[14]。而在心肌细胞的间歇缺氧过程中, HIF-2 α 也起到了重要的保护作用。有研究表明,在敲除缺血再灌注模型小鼠 HIF-2 α 基因后,心肌细胞凋亡率升高。HCM 患者发生微血管功能障碍的病程中,心肌细胞反复局限性缺血缺氧导致细胞内 HIF-2 α 被激活,直接调控 IL-6 的表达显著升高,起到保护心脏的作用。但长期反复缺氧环境中 IL-6 信号的持续传导,可使心肌细胞功能失代偿,导致心脏收缩能力下降[16]。这种心肌细胞的低氧环境及伴随的炎症反应,可能会激活肺血管内皮细胞及平滑肌细胞氧化应激,从而促使低氧相关性肺动脉高压的形成。

3.3. 线粒体动力学

线粒体动力学中包括裂变、融合、自噬等过程,当其平衡状态被打破时即可出现线粒体损伤、功能障碍。众所周知心肌细胞富含线粒体,而 HCM 患者另一个特点为心肌细胞肥大且排列紊乱,当 HCM 患者心肌细胞因坏死导致心肌纤维化、瘢痕化时,其内包含的线粒体将出现功能障碍,相关的一系列能量代谢及炎症介导因子等过程均发生异常改变,使患者心脏功能出现障碍[17]。

线粒体分裂对维持线粒体的形态和分布至关重要。Drp-1 (dynamin-related protein 1)是介导线粒体裂变的重要动力相关蛋白,其过度表达和激活可促进心肌细胞膜离子通道紊乱及钙超载,通过增大单个心肌细胞的横截面积诱发心肌肥厚,同时与肌动蛋白结合促使线粒体收缩裂变,导致心肌细胞氧供失衡,加快患者心衰进展[18]。MFN2 (线粒体融合蛋白 2)可通过介导线粒体融合使损伤、断裂的线粒体及时恢复,也可通过磷酸化促进线粒体自噬来清除受损或失调的成分。MFN2 缺失可导致线粒体无法正常自噬而损伤心肌,也可通过影响线粒体代谢而减少 ATP 生成,促使心肌肥厚[19],HCM 患者中 MFN2 的表达下调可进一步加重左心室肥厚。

线粒体代谢异常同样也是肺血管重构的关键机制之一[20]。有趣的是上述的 Drp1、MFN2 都与 PH 相关。Drp-1 的过度表达可调控肺动脉内皮细胞的过度增殖并抑制其凋亡,也可以与缺氧后线粒体产生的活

性氧一起促进肺血管重塑。Parra 等人发现 Drp-1 抑制剂可在 PH 试验中显示出恢复线粒体功能和抑制 PH 进展的作用[21]。MFN2 表达下调后可通过 miR-17/MFN2 调控途径促使患者肺平滑肌细胞过度增殖导致肺血管重构。这意味着在 HCM 患者心肌纤维化进展过程中, 线粒体动力学起到了不可忽视的作用, 线粒体出现功能障碍后可通过炎症、蛋白各种调控途径间接促进肺血管重构的发生, 为肺动脉高压的产生制造有利条件。

3.4. 组织炎症反应、免疫反应

心肌细胞的损伤往往伴随着组织炎症的发生, HCM 患者的肌节突变可导致心肌损伤和全身及局部的炎症反应, 其慢性炎症可降低心肌收缩力, 诱导心肌间质水肿致肥大, 促进细胞凋亡和纤维化, 从而促进心肌重构。一些炎症标志物也被证明可预测 HCM 的不良结局[22]。Gornowitz 等人在肥厚型心肌病小鼠模型中发现心肌 HIF-1 α 表达及 ROS 和超氧化物生成都增加。这种 HIFs 通路的激活和 ROS 产生的增加表明炎症通路与小鼠 HCM 发病机制有关[23]。Lu Fang 等人发现全身性炎症与 HCM 患者的疾病严重程度参数相关, 特别是区域和弥漫性纤维化, 改善炎症水平可减轻 HCM 患者的心肌纤维化改变[24]。

HCM 患者炎症水平的加重与不良预后心衰的进展分不开, 而肺水肿、肺淤血都是心衰患者最常见的并发症, 利钠肽系统在整个病程中起到了关键作用。当心房充盈压过高时, 各房室大量分泌心房利钠肽 (ANP) 和脑利钠肽 (BNP), 使其通过合成释放过程被激活, 间接防止心肌重构。在长期的高充盈压环境下, 心室肌肥厚程度显著, RAAS 系统(肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统)的过度激活促进了心肌重构[25]。与此同时, 随着自身免疫细胞的浸润导致了肺间质水肿、肺淤血等病理改变, 影响了肺血管重构, 此时利钠肽水平的显著升高也表明了炎症反应可使心脏、肺血管系统互相影响, 陷入恶性循环。这种改变在心脏失代偿期表现更明显[26]。

4. 展望

随着植入型心律转复除颤器 (ICD) 在肥厚型心肌病患者中广泛的应用, 心源性猝死率已较前大大降低, 而更多年龄大的患者往往死于晚期心力衰竭或心源性栓塞事件。肺动脉高压作为 HCM 患者预期可出现的并发症, 在 HCM 患者群体发生心力衰竭的病程进展中可以起到类似“催化剂”的作用, 这种患者不仅会因左心衰竭而出现呼吸困难不适, 还会出现右心功能障碍引发的双下肢水肿、肝淤血等全身不适症状, 甚至可能进展为多器官功能衰竭, 预后极差。

有一项对美国 117,650 名因 HCM 和肺动脉高压住院的患者进行的大规模回顾性队列研究中发现, HCM 合并 PH 患者的住院死亡率比没有 PH 的患者增加了 1.5 倍[27]。Keigo 等人也发现升高的 PASP 与 HCM 患者中风和栓塞事件独立相关[28]。这些足以说明当 HCM 患者发生 PH 时, 必须引起临床医师的重视, 需及时予以药物或手术治疗, 及时遏止病情“恶化”的速度, 延缓病程并提高患者的生命质量。

参考文献

- [1] Ahmed, H., Wojciech, R., *et al.* (2021) A Haemodynamic Conundrum: A Case Report of a Patient with Concurrent Pulmonary Arterial Hypertension and Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy. *European Heart Journal—Case Reports*, **5**, ytab354. <https://doi.org/10.1093/ehjcr/ytab354>
- [2] Teekakirikul, P., Zhu, W.J., Huang, H.C., *et al.* (2019) Hypertrophic Cardiomyopathy: An Overview of Genetics and Management. *Biomolecules*, **9**, 878. <https://doi.org/10.3390/biom9120878>
- [3] Yasuhiro, H., Makoto, A., *et al.* (2019) Prevalence, Determinants, and Prognostic Significance of Exercise-Induced Pulmonary Hypertension in Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy. *The International Journal of Cardiovascular Imaging*, **35**, 837-844. <https://doi.org/10.1007/s10554-018-01522-4>
- [4] Nie, C.R., Zhu, C.S., *et al.* (2021) Risk Factors of Pulmonary Arterial Hypertension and Its Relationship with Atrial Fibrillation in Patients with Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, **8**, Ar-

- title ID: 666431. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.666431>
- [5] Ong, K.C., Geske, J.B., *et al.* (2016) Pulmonary Hypertension Is Associated with Worse Survival in Hypertrophic Cardiomyopathy. *European Heart Journal Cardiovascular Imaging*, **17**, 604-610. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jew024>
 - [6] Rosenkranz, S., Howard, L.S., *et al.* (2020) Systemic Consequences of Pulmonary Hypertension and Right-Sided Heart Failure. *Circulation*, **141**, 678-693. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022362>
 - [7] Marco, G., Debra, D., *et al.* (2017) RV Contractile Function and Its Coupling to Pulmonary Circulation in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *JACC: Cardiovascular Imaging*, **10**, 1211-1221. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2016.12.024>
 - [8] 靳文英, 王之龙, 朱天刚. 肺动脉高压的心脏超声评估[J]. 中华全科医师杂志, 2019, 18(12): 1196-1198. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1671-7368.2019.12.021>
 - [9] 焦锦程, 孙伟, 等. 双心室肥厚型心脏病 1 例[J]. 临床心血管病杂志, 2020, 36(12): 1162-1166.
 - [10] Dong, X.Q., Zhang, D., *et al.* (2021) Severe Right Ventricular Hypertrophy in Hypertrophic Cardiomyopathy: Serious Symptoms, Complex Surgical Procedures, and Poor Prognosis in Fuwai Hospital. *Anatolian Journal of Cardiology*, **25**, 476-483. <https://doi.org/10.5152/AnatolJCardiol.2021.98537>
 - [11] Zhao, M., Liu, M., *et al.* (2019) Association of PET-Measured Myocardial Flow Reserve with Echocardiography-Estimated Pulmonary Artery Systolic Pressure in Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy. *PLOS ONE*, **14**, e0212573. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0212573>
 - [12] Coppini, R., Santini, L., *et al.* (2020) Abnormalities in Sodium Current and Calcium Homeostasis as Drivers of Arrhythmogenesis in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Cardiovascular Research*, **116**, 1585-1599. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa124>
 - [13] 王金宇, 赵悦孚, 赵恩麒, 盖祥云. 低氧诱导钙超载致肺动脉重构的机制[J]. 药学报, 2021, 56(8): 2164-2168.
 - [14] 颜涵, 郑秋玉, 等. 低氧诱导因子在肺动脉高压发病中的作用及机制[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2021, 44(4): 396-399.
 - [15] Liu, Y., Nie, H.G., *et al.* (2014) A Feedback Regulatory Loop between HIF-1 α and miR-21 in Response to Hypoxia in Cardiomyocytes. *FEBS Letters*, **588**, 3137-3146. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2014.05.067>
 - [16] 樊蓉, 石永朋, 李邢婷, 刘世宏. HIF-2 α 调控心肌细胞中 IL-6 表达对心肌缺血再灌注损伤的作用[J]. 解剖学研究, 2021, 43(3): 226-229+235.
 - [17] Zhang, K., Guo, M., *et al.* (2021) Drp1-Dependent Mitochondrial Fission Mediates Corneal Injury Induced by Alkali Burn. *Free Radical Biology & Medicine*, **176**, 149-161. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2021.09.019>
 - [18] Xiao, F., Zhang, R. and Wang, L. (2022) Inhibitors of Mitochondrial Dynamics Mediated by Dynamin-Related Protein 1 in Pulmonary Arterial Hypertension. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **10**, Article ID: 913904. <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.913904>
 - [19] 孙娜, 黄佳滨. Mfn2 对心力衰竭影响的研究进展[J]. 中国现代医生, 2022, 60(20): 119-122.
 - [20] Paulin, R. and Michelakis, E.D. (2014) The Metabolic Theory of Pulmonary Arterial Hypertension. *Circulation Research*, **115**, 148-164. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.301130>
 - [21] Parra, V., Bravo-Sagua, R., *et al.* (2017) Inhibition of Mitochondrial Fission Prevents Hypoxia-Induced Metabolic Shift and Cellular Proliferation of Pulmonary Arterial Smooth Muscle Cells. *BBA—Molecular Basis of Disease*, **1863**, 2891-2903. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2017.07.018>
 - [22] Kuusisto, J., Kärjä, V., *et al.* (2012) Low-Grade Inflammation and the Phenotypic Expression of Myocardial Fibrosis in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Heart (British Cardiac Society)*, **98**, 1007-1013. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2011-300960>
 - [23] Gornowitz, S., Raj, S., *et al.* (2017) Upregulation of Inflammatory Pathways in Mice with Hypertrophic Cardiomyopathy. *The Thoracic and Cardiovascular Surgeon*, **65**, S111-S142. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1598978>
 - [24] Fang, L., Ellims, A.H., *et al.* (2017) Systemic Inflammation Is Associated with Myocardial Fibrosis, Diastolic Dysfunction, and Cardiac Hypertrophy in Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy. *American Journal of Translational Research*, **9**, 5063-5073. <https://doi.org/10.1016/j.hlcr.2017.06.155>
 - [25] Akhtar, H., Al Sudani, H., *et al.* (2022) Effects of Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibition on Left Ventricular Hypertrophy, Diastolic Function, and Functional Status in Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy: A Systematic Review. *Cureus*, **14**, e26642. <https://doi.org/10.7759/cureus.26642>
 - [26] Khoury, E.E., Kinaneh, S., *et al.* (2018) Natriuretic Peptides System in the Pulmonary Tissue of Rats with Heart Failure: Potential Involvement in Lung Edema and Inflammation. *Oncotarget*, **9**, 21715-21730. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.24922>
 - [27] Owens, A.T., *et al.* (2019) Pulmonary Hypertension Is Associated with Higher In-Hospital Mortality in Patients with

Hypertrophic Cardiomyopathy. *Journal of Cardiac Failure*, **25**, S150-S151.
<https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2019.07.434>

- [28] Kanbayashi, K., Minami, Y., *et al.* (2017) Association of Elevated Pulmonary Artery Systolic Pressure with Stroke and Systemic Embolic Events in Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy. *International Journal of Cardiology*, **240**, 320-323. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.05.019>