



中国临床医学

Chinese Journal of Clinical Medicine

ISSN 1008-6358

CN 31-1794/R

GLA基因突变致法布雷病家系的三维超声心动图特征分析

葛郑丹, 周年伟, 田芳艳, 孟芳民, 舒先红, 潘翠珍

引用本文:

葛郑丹, 周年伟, 田芳艳, 孟芳民, 舒先红, 潘翠珍. GLA基因突变致法布雷病家系的三维超声心动图特征分析[J]. 中国临床医学, 2023, 30(4): 636-640.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2023.20230510>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

心肌分层应变技术评价冠心病患者经皮冠状动脉介入术后远期左室收缩功能变化

Long-term evaluation of left ventricular systolic function in patients with coronary artery disease after percutaneous coronary intervention by layer-specific strain

中国临床医学. 2021, 28(3): 497-501 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2021.20202315>

斑点追踪和实时三维超声心动图联合评估阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者左房容积和功能的效果

Evaluation of left atrial volume and function in patients with obstructive sleep apnea using speckle tracking imaging and real-time three-dimensional echocardiography

中国临床医学. 2021, 28(2): 230-235 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2021.20202255>

组织追踪MR技术评价正常人左室形变功能的临床研究

Tissue tracking magnetic resonance for evaluation of left ventricular global myocardial deformation in healthy subjects

中国临床医学. 2020, 27(6): 954-958 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2020.20201715>

实时三维超声心动图评估高剂量蒽环类药物化疗后左心室形态及收缩同步性的临床研究:5年回顾性随访

Late detection of left ventricular mechanical dyssynchrony and impaired morphology after high dose of anthracycline chemotherapy using real-time three-dimensional echocardiography: a 5-year retrospective follow-up study

中国临床医学. 2021, 28(2): 145-151 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2021.20210323>

二维纵向应变对冠心病患者经体外心脏震波治疗后左心室收缩功能变化的效果评价

Evaluation of left ventricular systolic function in patients with coronary artery disease after cardiac shock wave therapy by two-dimensional longitudinal strain

中国临床医学. 2021, 28(1): 65-69 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2021.20202393>

DOI: 10.12025/j.issn.1008-6358.2023.20230510

· 研究快报 ·

GLA 基因突变致法布雷病家系的三维超声心动图特征分析

葛郑丹^{1,2}, 周年伟^{1,2}, 田芳艳^{1,2}, 孟芳民^{1,2}, 舒先红^{1,2}, 潘翠珍^{1,2*}

1. 上海市影像医学研究所, 上海 200032

2. 复旦大学附属中山医院心脏超声诊断科, 上海 200032

引用本文 葛郑丹, 周年伟, 田芳艳, 等. GLA 基因突变致法布雷病家系的三维超声心动图特征分析 [J]. 中国临床医学, 2023, 30(4): 636-640. GE Z D, ZHOU N W, TIAN F Y, et al. Analysis of features of three-dimensional echocardiography in patients with Fabry disease induced by GLA mutation[J]. Chin J Clin Med, 2023, 30(4): 636-640.

【摘要】目的 应用三维超声心动图 (three-dimensional echocardiography, 3DE) 评估 GLA 基因突变致法布雷病 (Fabry disease, FD) 家系的心内膜回声及左室整体纵向收缩功能。**方法** 纳入 2022 年 10 月在复旦大学附属中山医院就诊的 8 例 FD 家系成员。采集所有家系成员的 2DE 及 3DE 图像, 应用 TomTec 软件分析左室心肌形变参数。**结果** 8 例 FD 患者中, 7 例携带 GLA 突变 (NM_000169.2: c.902G>A, p.Arg301Gln)。GLA 基因突变致 FD 家系成员的心内膜回声增强, 其中先证者及其一级亲属 ($n=5$) 心内膜可见“双边征”。患者左室整体纵向收缩功能减弱, 表现为整体纵向应变降低。**结论** 左室整体纵向收缩功能减弱, 同时心内膜回声增强提示 FD, 表明 3DE 有助于早期诊断 FD。

【关键词】 三维超声心动图; 法布雷病; 纵向应变; 家系**【中图分类号】** R 541**【文献标志码】** A

Analysis of features of three-dimensional echocardiography in patients with Fabry disease induced by GLA mutation

GE Zheng-dan^{1,2}, ZHOU Nian-wei^{1,2}, TIAN Fang-yan^{1,2}, MENG Fang-min^{1,2}, SHU Xian-hong^{1,2}, PAN Cui-zhen^{1,2*}

1. Shanghai Institute of Medical Imaging, Shanghai 200032, China

2. Department of Echocardiography, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

【Abstract】Objective To evaluate the changes of endocardial echo and left ventricular global longitudinal systolic function in a Fabry disease (FD) family with GLA gene mutation by three-dimensional echocardiography (3DE). **Methods** A FD family included 8 members diagnosed in Zhongshan Hospital, Fudan University in October 2022 were enrolled. 2DE and 3DE images were performed in all participants. The myocardial deformation values of left ventricle were measured by TomTec Imaging Systems. **Results** Of 8 FD patients, 7 carried the GLA gene mutation (NM_000169.2: c.902G>A, p.Arg301Gln). Endocardial echoes were enhanced in all patients, and “binary sign” occurred in the first certifier and his first-degree relatives ($n=5$). And global longitudinal systolic function of the left ventricle in all patients was decreased, which was manifested as the global longitudinal strain (GLS). **Conclusions** The longitudinal systolic function of left ventricle decreased combined with endocardial echo enhancement in 3DE could indicate FD early.

【Key Words】 three-dimensional echocardiography; Fabry disease; global longitudinal strain; pedigree

法布雷病 (Fabry disease, FD) 是一种罕见的 X 连锁遗传溶酶体贮积症, 是位于 Xg22.1 的 GLA 基因突变, 导致其编码的半乳糖苷酶 A (α -galactosidase A, α -Gal A) 活性降低或缺乏, 造成代谢底物三己糖酰基鞘酯醇 (globotriaosylceramide,

GL-3) 及其衍生物脱乙酰基 GL-3 (Lyso-GL-3) 在肾脏、心脏、神经、皮肤等大量贮积, 引起的多脏器病变。心脏是 FD 最常累及的器官 (75%), 且为迟发型 FD 患者的唯一受累器官^[1]。FD 心脏受累常表现为心肌肥厚、传导阻滞、心脏瓣膜病

【收稿日期】 2023-03-24**【接受日期】** 2023-04-18**【基金项目】** 国家自然科学基金 (82001836)。Supported by National Natural Science Foundation of China (82001836).**【作者简介】** 葛郑丹, 硕士生. E-mail: gzdgzd98@163.com

* 通信作者 (Corresponding author). Tel: 021-64041990, E-mail: pan.cuizhen@zs-hospital.sh.cn

变、左心房增大、快速性心律失常,严重时可导致心力衰竭、心肌梗死。因此,早期诊断早期治疗对FD患者预后非常重要。

超声心动图是FD一线筛查方法。然而,大多数FD患者早期左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)正常,无心肌肥厚表现,延误诊断和治疗。三维超声心动图(three-dimensional echocardiography, 3DE)不受超声角度的影响,能清晰显示心肌组织回声并定量心肌组织的运动和形变,精准获得心肌功能信息。本研究将其应用于GLA基因突变的FD患者,并结合文献总结该病的超声心动图特征,旨在为FD早期发现、早期干预提供依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象 纳入2022年10月于复旦大学附属中山医院就诊的1个FD家系。通过患者家族史、临床表现及Sanger基因测序结果,明确FD诊断[chrX(100653455); GLA(NM_000169.2): c.902G>A, p.Arg301Gln; α -Gal(2.40~17.65): 0.86, Lyso-GL-3(<1.11): 5.56]。该家系共3代(12名成员),最终8名成员纳入本研究(图1)。本研究通过复旦大学附属中山医院伦理委员会批准[B2016-016(2)R],8例研究对象均签署知情同意书。

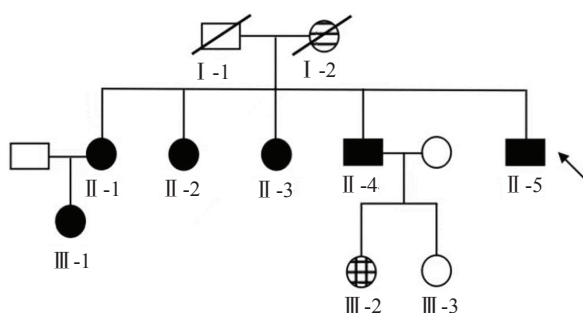


图1 法布雷病家系图

▮:先证者;●:GLA基因突变,心肌肥厚;⊕:GLA基因突变,心肌未肥厚;⊖:GLA基因未知,心肌肥厚。

1.2 超声心动图检查 所有受试者均采用 Philips EPIQ 7C 超声显像仪(配置有S5-1探头、X5-1探头,探头频率均为1~5 MHz)进行经胸2DE及3DE检查。受试者静息状态下取左侧卧位,同步记录心电图。所有参数由3位有经验的超声医师

分别操作获取,取平均值,根据美国超声心动图学会(American Society of Echocardiography, ASE)和欧洲心血管成像协会(European Association of Cardiovascular Imaging, EACVI)的心腔量化建议^[2]进行评估。

1.2.1 常规2DE检查 应用S5-1探头,获得标准胸骨旁切面和左室心尖切面;然后通过M型超声测量室间隔厚度(interventricular septum depth, IVSd)、左室后壁厚度(left ventricular posterior wall thickness, LVPWd)、左室收缩末期内径(left ventricular end-systolic diameter, LVSd)和左室舒张末期内径(left ventricular end-diastolic diameter, LVDd),并用Simpson公式计算LVEF。

1.2.2 3DE检查 应用X5-1探头,在标准左室心尖切面启动实时三维超声程序,获得心尖四腔心、三腔心和两腔心切面的最佳图像质量,调节线密度,启动总体显像。取样原则为用较高的线密度来获得较完整的全容积图像,并储存全容积动态图像。应用TomTec软件进行图像分析,在质量满意的心尖四腔心、三腔心和两腔心切面追踪感兴趣区,自动化后处理,定量分析心肌的形变值,计算得出心脏左室收缩末期容积(left ventricular end-systolic volume, ESV)、左室舒张末期容积(left ventricular end-diastolic volume, EDV)、整体纵向应变(global longitudinal strain, GLS)。通过体表面积标化ESV和EDV获得左室收缩末期容积指数(left ventricular end-systolic volume index, ESVi)和左室舒张末期容积指数(left ventricular end-diastolic volume index, EDVi)。

2 结果

2.1 一般情况 8例研究对象中,7例携带GLA基因突变(902G>A、p.Arg301Gln),其中男性2例、女性5例(图1)。心电图示,先证者(II-5)及其一级亲属(II-1、II-2、II-3、II-4)均有不同程度的心电图改变,包括ST-T改变、心动过缓和(或)左室肥大;先证者二级亲属(III-1、III-2)心电图均正常。实验室检查示,除1例(II-3)外,余6例GLA基因突变成员 α -Gal A活

性均降低、血浆 Lyso-GL-3 浓度均升高。既往史示,先证者及其一级亲属均有心外表现,先证者及其胞兄(Ⅱ-4)均肾脏受累(已发展为肾衰竭),先证者胞姐(Ⅱ-1、Ⅱ-2、Ⅱ-3)均表现为血管角质瘤;先证者二级亲属无心外表现(表1)。

2.2 2DE表现 2DE(表1)示:7例携带GLA基因突变的家系成员中,先证者及其一级亲属心肌肥厚,IVSd和LVPWd分别为15.3~22.5 mm、11.5~18.4 mm;先证者二级亲属未见明显心肌肥

厚。7例成员均见心内膜回声明显增强,其中先证者及其一级亲属可见“双边征”。先证者左室轻度增大(LVSd 44 mm、LVDd 5 mm),LVEF降低(LVEF 47.8%),余GLA基因突变成员左室大小及LVEF均正常。

2.3 3DE表现 3DE结果(表1、图2)示:先证者左室增大(ESVi 61.2 mL/m²、EDVi 87.8 mL/m²),余GLA基因突变成员左室大小正常。7例GLA基因突变成员GLS均不同程度降低(-5.1%~-15.9%)。

表1 FD家系临床特征和超声心动图特征

指标	Ⅱ-1	Ⅱ-2	Ⅱ-3	Ⅱ-4	Ⅱ-5	Ⅲ-1	Ⅲ-2	Ⅲ-3
年龄/岁	74	73	71	69	64	48	39	35
性别	女	女	女	男	男	女	女	女
GLA基因突变	c.902G>A, p.Arg3	c.902G>A, p.Arg3	c.902G>A, p.Arg3	c.902G>A, p.Arg3	c.902G>A, p.Arg3	c.902G>A, p.Arg3	c.902G>A, p.Arg3	—
α-Gal A/(μmol·L ⁻¹ ·h ⁻¹)	1.46	0.99	2.58	0.92	0.86	1.46	1.96	—
Lyso-GL-3/(ng·mL ⁻¹)	4.37	4.13	1.01	5.69	5.56	4.37	2.64	—
心电图	ST-T改变	心动过缓	心动过缓 ST-T改变	左室肥大伴 QRS增宽	左室肥大	正常	正常	正常
心脏表现	心肌整体 肥厚	心肌整体肥 厚	心肌整体肥 厚	心肌整体肥 厚	心肌整体肥 厚	室间隔基底 段稍增厚	正常	正常
心外表现	角质瘤	角质瘤	角质瘤	肾衰竭	肾衰竭	正常	正常	正常
IVSd/mm	22.5	15.3	18.0	18.7	18.8	12.2	8.0	8.0
LVPWd/mm	11.5	13.7	16.0	18.4	16.0	12.2	8.5	8.3
LVSd/mm	25	24	28	30	44	23	23	28
LVDd/mm	41	39	42	49	58	38	37	42
LVEF/%	68.7	69.2	61.9	62.3	47.8	69.6	61.3	63.3
GLS/%	-9.0	-5.1	-11.5	-7.7	-12.3	-15.9	-9.0	-25.1
EDV/mL	50.5	90.8	51.4	100.3	156.2	78.5	54.8	74.6
ESV/mL	47.8	61.2	33.9	60.2	108.9	30.6	21.2	23.2
EDVi/(mL·m ⁻²)	30.4	53.1	31.3	56.5	87.8	50.7	36.4	45.1
ESVi/(mL·m ⁻²)	28.8	35.8	20.7	33.9	61.2	19.8	14.1	14.0

IVSd:室间隔厚度;LVPWd:左室后壁厚度;LVSd:左室收缩末期内径;LVDd:左室舒张末期内径;LVEF:左室射血分数;GLS:整体纵向应变;EDV:左室舒张末期容积;ESV:左室收缩末期容积;EDVi:左室舒张末期容积指数;ESVi:左室收缩末期容积指数。

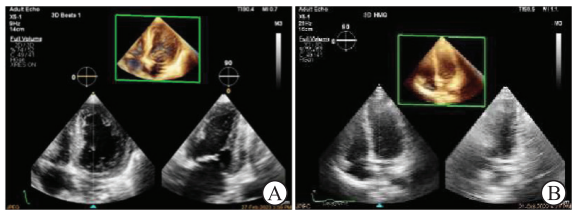


图2 FD家系三维超声心动图心内膜回声

A:先证者(Ⅱ-5):左室壁肥厚,心内膜回声增强,呈“双边征”,以室间隔最明显;B:先证者二级亲属(Ⅲ-2):左室壁厚度正常,心内膜回声增强,未见“双边征”。

3 讨论

FD累及心脏最常见且最具特征性的表现为左

室肥厚,可引起12%的左室壁增厚。随着左室壁厚度的增加,患者逐渐出现不同程度的心功能异常表现,如心绞痛、心肌梗死、心律失常等,晚期可发生心力衰竭、缺血性心脏病等,甚至危及生命。心脏受累是影响FD预后的关键因素,也是FD患者死亡的主要因素。FD引起的心脏损伤在早期可逆,因此早期识别至关重要。

3.1 FD心脏病患者心肌结构和功能改变特征 本研究7例GLA基因突变的FD家系成员中,5例存在整体心肌肥厚,2例无明显心脏表型,但所有成员均存在不同程度的左室功能异常,LVEF正常,

GLS降低($P=0.003$)。Lu等^[3]和Esposito等^[4]通过组织多普勒成像(tissue Doppler imaging, TDI)和二维斑点追踪成像(two-dimensional speckle tracking imaging, 2D-STI)发现,无论有无左室壁肥厚,FD患者GLS低于正常值,认为GLS可作为识别早期FD心肌病的指标之一。

FD患者心脏结构和功能的改变可能与以下原因有关:(1)FD是一种储存型心肌病, α -Gal A活性的降低或缺失导致GL-3在心肌细胞中累积,激活次级损伤途径,包括氧化应激、炎症和纤维化^[4-7];(2)GL-3累积导致其代谢产物Lyso-GL-3在心肌细胞中进行性累积,进一步抑制 α -Gal A活性,促进GL-3累积,并刺激心肌细胞和平滑肌细胞增殖^[8];(3)除GL-3相关机制外,其他营养因子,如鞘氨醇-1磷酸盐(sphingosine-1 phosphate, S1P)也可诱导心肌细胞增殖,参与心血管重塑^[9-10]。

3.2 心内膜“双边征” FD心肌病的常规心脏超声特征性表现包括左室向心性肥厚且肥厚均匀分布、乳头肌增厚突出、心房扩大和心内膜“双边征”。本研究发现,无论是否发生心肌肥厚,3DE均可探及FD受累心脏的心内膜回声增强,明显肥厚者可表现为心内膜“双边征”。心内膜高回声主要与鞘糖脂沉积有关。心肌尚未明显肥厚的GLA基因突变患者心内膜回声增强可能是鞘糖脂沉积的早期超声征象。在常规心脏超声中,富含鞘脂的高回声心内膜表面和受累程度相对较轻的低回声心内膜下层表现为“双边征”。

但是,该征象对识别和诊断FD心肌病的灵敏度和特异度存在争议。Pieroni等^[11]于2006年首次提出“双边征”,并发现其灵敏度和特异度分别为94%和100%;而随后多项研究发现,“双边征”对于诊断早期FD心肌病的灵敏度和特异度较低,在Koskenvuo等^[12]和Kounas等^[13]的研究中,该征象的灵敏度分别为15.4%和35%,特异度分别为73.3%和79%。导致这种差异的原因可能为:FD受累心脏表型具有较大变异性,甚至相同基因突变的同一家系有不同的心脏表现;FD心肌病严重程度存在差异,受试者处于不同的心脏受累阶段;不同的心脏切面导致观察角度不同,且观察者

之间存在不一致性;超声设备的分辨率不同。目前,应用3DE评估FD患者及相关基因突变携带者心内膜回声变化的研究较少,通过心内膜异常回声识别FD患者的可行性有待证实。

3.3 FD心肌病影像检查方法 超声心动图是诊断FD心肌病的一线影像学检查方法。TDI和2D-STI是评估心功能、识别亚临床心肌病的敏感方法。目前认为左室基底下外侧段纵向应变降低,以及基底-心尖周向应变梯度改变是FD心肌病的特异左室形变模式。TDI具有角度依赖性;2D-STI具有平面依赖性,可能将边界表面的平面位移误认为组织结构的实际位移;3DE克服了上述缺点,但时间和空间分辨率低于2D-STI^[14-15]。此外,3DE测量结果与心血管磁共振成像(cardiovascular magnetic resonance, CMR)的结果有良好的相关性^[16]。CMR是评估心脏结构和功能的金标准,能在左室壁肥厚(left-ventricular hypertrophy, LVH)发生之前,早期发现FD心脏受累,典型表现为左室基底下外侧段钆对比剂延迟强化(late gadolinium enhancement, LGE)及native T_1 信号降低。但CMR存在一定局限性,植入心脏起搏器或除颤器、终末期肾病等是CMR的禁忌证。因此,3DE可能成为早期诊断FD的有效方法。

3.4 本研究局限性 (1)本研究纳入的FD患者较少,仅1个FD家系,共7例GLA基因突变成员。FD心肌病的表型具有多样性,不同家系不同基因突变导致不同的心脏表型,甚至同一家系相同突变导致的心脏表型也有差异。单家系小样本量符合FD的罕见病临床背景,但可能影响结果的重复性和准确性,需要进行多家系大样本研究以验证及完善结果。(2)左室基底下外侧段纵向应变降低和基底-心尖周向应变梯度改变是FD心肌病的特征性表现,但本研究仅证明FD患者左室GLS降低,未分析区域应变及基底-心尖周向应变梯度的变化。(3)已有研究^[17]表明左室GLS异常与心肌纤维化密切相关,LGE-CMR是检测心肌纤维化的主要手段,而本研究未对受试者进行CMR检查。

综上所述,3DE可探及GLA基因突变致FD患者的心内膜回声改变,其中明显肥厚者可表现为心内膜“双边征”,且患者左室整体纵向收缩功能

减弱,表明对于3DE显示左室整体纵向收缩功能减弱且存在心内膜回声增强的心脏病患者,应警惕FD,尤其是GLA基因突变致FD,3DE有助于早期诊断该类疾病。

利益冲突: 所有作者声明不存在利益冲突。

参考文献

- [1] 中国法布雷病专家协作组. 中国法布雷病诊疗专家共识(2021年版)[J]. 中华内科杂志, 2021, 60(4): 321-330. Chinese Fabry Disease Expert Panel. Expert consensus for diagnosis and treatment of Fabry disease in China (2021)[J]. Chin J Intern Med, 2021, 60(4): 321-330.
- [2] LANG R M, BADANO L P, MOR-AVI V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging[J]. Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 2015, 16(3): 233-270.
- [3] LU D Y, HUANG W M, WANG W T, et al. Reduced global longitudinal strain as a marker for early detection of Fabry cardiomyopathy[J]. Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 2022, 23(4): 487-495.
- [4] ESPOSITO R, SANTORO C, SORRENTINO R, et al. Layer-specific longitudinal strain in Anderson-Fabry disease at diagnosis: a speckle tracking echocardiography analysis[J]. Echocardiography, 2019, 36(7): 1273-1281.
- [5] RAVAROTTO V, SIMIONI F, CARRARO G, et al. Oxidative stress and cardiovascular-renal damage in fabry disease: is there room for a pathophysiological involvement?[J]. J Clin Med, 2018, 7(11): 409.
- [6] ROZENFELD P, FERIOZZI S. Contribution of inflammatory pathways to Fabry disease pathogenesis [J]. Mol Genet Metab, 2017, 122(3): 19-27.
- [7] WEIDEMANN F, SANCHEZ-NIÑO M D, POLITEI J, et al. Fibrosis: a key feature of Fabry disease with potential therapeutic implications[J]. Orphanet J Rare Dis, 2013, 8: 116.
- [8] AERTS J M, GROENER J E, KUIPER S, et al. Elevated globotriaosylsphingosine is a hallmark of Fabry disease [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2008, 105(8): 2812-2817.
- [9] BRAKCH N, DORMOND O, BEKRI S, et al. Evidence for a role of sphingosine-1 phosphate in cardiovascular remodelling in Fabry disease[J]. Eur Heart J, 2010, 31(1): 67-76.
- [10] MIRZAIAN M, WISSE P, FERRAZ M J, et al. Accurate quantification of sphingosine-1-phosphate in normal and Fabry disease plasma, cells and tissues by LC-MS/MS with (13)C-encoded natural S1P as internal standard[J]. Clin Chim Acta, 2016, 459: 36-44.
- [11] PIERONI M, CHIMENTI C, COBELLI F D, et al. Fabry's disease cardiomyopathy: echocardiographic detection of endomyocardial glycosphingolipid compartmentalization[J]. J Am Coll Cardiol, 2006, 47(8): 1663-1671.
- [12] KOSKENVUO J W, ENGBLOM E, KANTOLA I M, et al. Echocardiography in Fabry disease: diagnostic value of endocardial border binary appearance[J]. Clin Physiol Funct Imaging, 2009, 29(3): 177-180.
- [13] KOUNAS S, DEMETRESCU C, PANTAZIS A A, et al. The binary endocardial appearance is a poor discriminator of Anderson-Fabry disease from familial hypertrophic cardiomyopathy[J]. J Am Coll Cardiol, 2008, 51(21): 2058-2061.
- [14] PEDRIZZETTI G, CLAUS P, KILNER P J, et al. Principles of cardiovascular magnetic resonance feature tracking and echocardiographic speckle tracking for informed clinical use[J]. J Cardiovasc Magn Reson, 2016, 18(1): 51.
- [15] NABESHIMA Y, SEO Y, TAKEUCHI M. A review of current trends in three-dimensional analysis of left ventricular myocardial strain[J]. Cardiovasc Ultrasound, 2020, 18(1): 23.
- [16] AVEGLIANO G P, COSTABEL J P, ASCH F M, et al. Utility of real time 3D echocardiography for the assessment of left ventricular mass in patients with hypertrophic cardiomyopathy: comparison with cardiac magnetic resonance[J]. Echocardiography, 2016, 33(3): 431-436.
- [17] KRÄMER J, NIEMANN M, LIU D, et al. Two-dimensional speckle tracking as a non-invasive tool for identification of myocardial fibrosis in Fabry disease[J]. Eur Heart J, 2013, 34(21): 1587-1596.

[本文编辑] 姬静芳