

基于心脏磁共振成像的肥厚型心肌病患者早期峰值充盈率与舒张功能相关性的研究

武志刚 孙佳莉 王巍

(哈尔滨医科大学附属第一医院磁共振室,黑龙江 哈尔滨 150001)

【摘要】目的 应用心脏磁共振成像(CMR)探索左室心肌延迟强化百分数(LGE%)与舒张功能是否存在相关性,并为临床预测及早期诊断肥厚型心肌病(HCM)患者是否存在舒张功能障碍提供依据。**方法** 回顾性分析在哈尔滨医科大学附属第一医院接受 3.0 T CMR 检查并确诊为非梗阻性肥厚型心肌病的患者 65 例及健康对照组 45 例,记录左室 LGE%及代表左室舒张功能的左室早期峰值充盈率(ePFR),采用 Mann-Whitney *U* 检验比较 HCM 组与对照组 ePFR,并将 LGE%、基底段-延迟强化百分数(B-LGE%)、中段-延迟强化百分数(M-LGE%)、心尖段-延迟强化百分数(A-LGE%)与 ePFR 进行 Spearman 相关性分析,所有患者左室射血分数(LVEF)>50%。**结果** HCM 组患者与对照组 ePFR 差异具有统计学意义($P<0.001$),LGE%与 ePFR 呈负相关($r=-0.594, P=0.027$),B-LGE%与 ePFR 呈中度负相关($r=-0.492, P=0.003$),M-LGE%和 A-LGE%与 ePFR 无相关性($r=-0.347, P=0.800; r=-0.459, P=0.210$)。**结论** B-LGE%和 LGE%与 ePFR 呈负相关,且 B-LGE%与 ePFR 相关性最为紧密,提示 HCM 患者左室基底段存在心肌纤维化时更易发生左室舒张功能降低,对于临床的治疗方案具有重要意义。

【关键词】 肥厚型心肌病;左室舒张功能;心脏磁共振成像;心肌延迟强化

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2021.07.020

Correlation Between Early Peak Filling Rate and Diastolic Function in Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy Based on Cardiac Magnetic Resonance Imaging

WU Zhigang, SUN Jiali, WANG Wei

(Department of Magnetic Resonance, The First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang, China)

【Abstract】 Objective To explore whether there is a correlation between left ventricular late gadolinium enhancement percentage (LGE%) and diastolic function by cardiac magnetic resonance imaging (CMR), and provide evidence for clinical prediction and early diagnosis of diastolic dysfunction in patients with hypertrophic cardiomyopathy (HCM). **Methods** 65 patients with nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy who underwent 3.0 T CMR examination in The First Affiliated Hospital of Harbin Medical University and 45 healthy controls were retrospectively analyzed, and LGE% and early peak filling rate (ePFR) were recorded. Mann Whitney *U* test was used to compare ePFR between HCM group and control group. Spearman correlation analysis was performed between LGE%, basal segment-late gadolinium enhancement percentage (B-LGE%), mid-segment-late gadolinium enhancement percentage (M-LGE%), apical segment-late gadolinium enhancement percentage (A-LGE%) and ePFR, and left ventricular ejection fraction (LVEF) of all patients was more than 50%. **Results** The difference in ePFR between the HCM group and the control group was statistically significant ($P<0.001$), LGE% was negatively correlated with ePFR ($r=-0.594, P=0.027$), B-LGE% was moderately negatively correlated with ePFR ($r=-0.492, P=0.003$), and M-LGE% and A-LGE% have no correlation with ePFR ($r=-0.347, P=0.800; r=-0.459, P=0.210$). **Conclusion** B-LGE% and LGE% are negatively correlated with ePFR, and B-LGE% is more closely correlated with ePFR. This indicates that when there is myocardial fibrosis in the basal segment of left ventricle in HCM patients, the left ventricular diastolic function is more likely to decrease. This finding is of great significance for clinical treatment programs.

【Key words】 Hypertrophic cardiomyopathy; Left ventricular diastolic function; Cardiac magnetic resonance imaging; Late gadolinium enhancement

肥厚型心肌病 (hypertrophic cardiomyopathy, HCM) 是最常见的遗传性心脏病, 成人患病率为 1:500^[1], 以心肌非对称性肥厚为主要临床特征, 同时伴心肌纤维化、左心室质量增加和左室舒张期充盈受限等病理改变, 左室舒张功能障碍存在于大多数 HCM 患者中, 也是部分 HCM 患者就诊的首要原因。此外, 研究发现 HCM 患者左室舒张功能障碍与恶性心律失常及心源性猝死的发生具有很高的相关性^[2-3], 因此早期诊断是否存在左室舒张功能障碍具有重要意义。当前, 通过心脏磁共振成像 (cardiac magnetic resonance imaging, CMR) 对左室舒张功能的研究较少, 对于舒张功能障碍尚无明确的指南性诊断意见, 故本研究应用 CMR 对 HCM 患者左室参数与左室舒张功能的相关性进行研究分析。

1 材料与方法

1.1 研究对象

回顾性选取 2017—2020 年在哈尔滨医科大学附属第一医院就诊并接受 CMR 检查, 确诊为非梗阻性肥厚型心肌病的患者共 80 例。HCM 的诊断依据为 2014 年欧洲心脏病学会 HCM 诊断及治疗指南: 无明显诱因导致的左室壁或室间隔增厚, 舒张末期左室各壁 (含室间隔) 最大厚度 ≥ 15 mm, 或心肌最大厚度 ≥ 13 mm 并伴有 HCM 家族史, 包括其他临床检查资料 (既往超声心动图、心电图及家族史等)。通过超声心动图检查筛选出 I 级舒张功能障碍 ($E/A \leq 0.8$, 根据 2009 年欧洲超声心动图评估左室舒张功能的建议^[4]) 的 HCM 患者 65 例, 其中男性 34 例, 女性 31 例, 平均年龄 (53 ± 15) 岁, 肥厚心肌主要非对称分布于室间隔, 同时选取同期于本院检查的 45 例健康志愿者作为对照, 其中男性 23 例, 女性 22 例, 平均年龄 (48 ± 18) 岁。所有患者均为窦性心率, 左室射血分数 (left ventricular ejection fraction, LVEF) $> 50\%$ 。研究方案由本院研究伦理委员会批准, 所有入组人员均签署知情同意书。

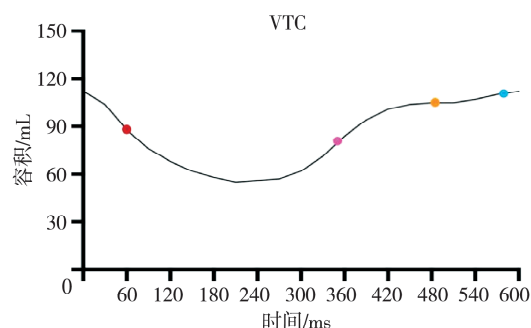
1.2 CMR 检查

使用 3.0 T 磁共振扫描仪 (Philips Achieva), 32 通道心脏线圈, 使用胸前导联心电门控及呼吸门控。采用对磁场不均匀敏感性较低的梯度回波亮血电影序列, 分别扫描左室长轴、左室心脏水平长轴及短轴层面, 短轴电影序列从基底段至心尖段连续扫描, 层数为 6~10 层, 扫描参数: 重复时间 (TR): 43 ms; 回波时间 (TE): 1 ms; 视野 (FOV): 320 mm \times 320 mm; 层厚: 8 mm。首过灌注: 经肘静脉高压注射器弹丸式注射 5 mL/s 钆喷酸葡萄糖胺 (Magnevist, Bayer, 德国) 0.1 mmol/kg; 首过扫描后, 以 2 mL/s 流速追加

0.1 mmol/kg 钆喷酸葡萄糖胺; 延迟扫描为二次注入造影剂后 10~15 min 后进行, 采用 look-locker 序列确定翻转时间, 而后使用相位敏感反转恢复序列 (phase sensitive inversion recovery, PSIR) 扫描, 扫描参数: TR: 最短; TE: 3 ms; FOV: 320 mm \times 320 mm; 层厚: 8 mm。各获得左室长轴和心脏水平长轴层面一幅, 短轴层面 6~10 幅 (从左室基底段至心尖) 心肌延迟强化 (late gadolinium enhancement, LGE) 图像。

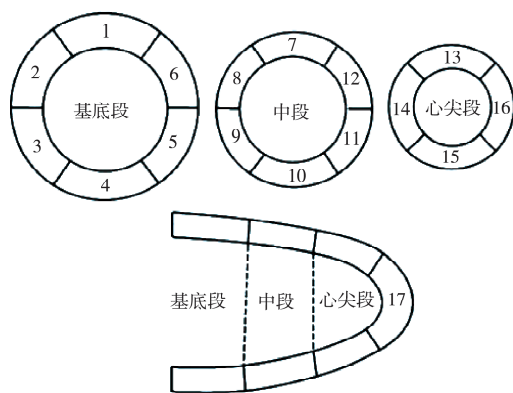
1.3 图像分析

将所有左室短轴电影及延迟扫描序列导入 PSIR 工作站, 经两名不知情的资深心脏影像医师分别进行后处理, 意见不一致时协调解决。在工作站半自动描绘左室短轴电影序列图像心外膜及心内膜边界后 (不包括乳头肌), 通过计算同一心动周期每个短轴层面容积, 并整合为左室心动周期的容积变化曲线, 从而生成左室容积-时间变化曲线 (volume-time curve, VTC) (如图 1), 计算左室早期峰值充盈率 (early peak filling rate, ePFR) 和 LVEF, 射血率及充盈率均是根据软件通过左室容积变化生成 VTC 后, 根据曲线斜率, 在快速充盈期斜率最大的点为 ePFR 的点。短轴延迟扫描图像半自动描绘左室心内膜及心外膜边界后, 对强化区域人工矫正。按照美国心脏协会 (AHA) 心脏分段法, 将左室分为基底段、中段、心尖段以及心尖部, 再对左室各段进行 AHA 17 节段划分 (因心尖部短轴层面成像效果差, 不纳入本实验进行分析), 如图 2。在正常心肌位置选取感兴趣区, 工作站自动生成 LGE 的分布位置及左室心肌延迟强化百分数 (LGE%) (如图 3), 左室 LGE 定义为高于正常心肌平均信号强度 5 个标准差的部位。对获得的 2 878 个心肌节段进行分析, 将每个节段强化面积进行自动整合并计算左室基底段、中段和心尖段平均 LGE% 以及左室整体 LGE%, 用来表示 LGE 的程度及分布, 即左室心肌纤维化程度及分布。



注: ●表示峰值射血率; ●表示 ePFR; ●表示最小充盈率; ●表示晚期峰值充盈率。

图 1 左室 VTC



注:各数值分别代表左室对应心肌。

图2 左室节段划分

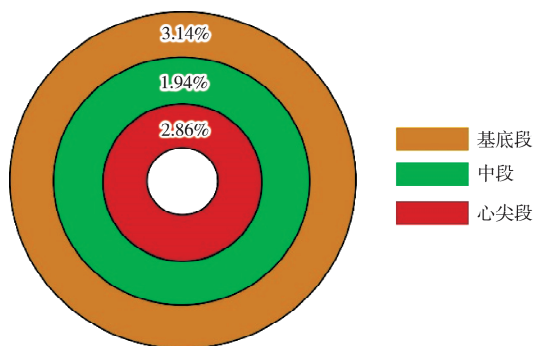


图3 左室心肌纤维化分布

1.4 统计方法

使用 SPSS 26.0 软件进行分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,连续变量用四分位间距的中位数表示,将 HCM 组及对照组 ePFR 值进行 Mann-Whitney U 检验,应用 Spearman 相关检验计算左室整体 LGE% 及节段 LGE% 与 ePFR 相关系数,获得左室整体 LGE% 及节段 LGE% 与 HCM 患者左室舒张功能的相关性关系。 $P < 0.05$ 表示有统计学意义。

2 结果

2.1 患者基本资料及 CMR 结果

表 1 记录了 HCM 患者及对照组基本情况。

表 1 临床基本资料

	HCM 组 ($n=65$)	对照组 ($n=45$)	P
年龄/岁	51±16	48±18	0.314
性别			0.478
男性(n)	34	23	—
女性(n)	31	22	—
HCM 家族史	—	—	—
脑钠肽/($\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$)	298.6±144.2	32.9±20.0	<0.01
NYHA 分级			
I 级(n)	47	45	—
II 级(n)	18	—	—

表 2 记录了部分 CMR 左室功能参数以及左室心肌纤维化整体和分段 LGE%。所有 HCM 患者均无 HCM 家族史。65 例 HCM 患者共获得 2 754 个心肌节段的图像,其中有 54 例(83%)及 1 487 个心肌节段(54%)出现延迟强化。

表 2 CMR 相关参数

	HCM 组	对照组	P
LVEF/%	66.0±11.0	60.0±4.6	0.855
ePFR/($\text{mL} \cdot \text{s}^{-1}$)	224(173,265)	327(308,341)	<0.01
LGE%	2.00(0.38,4.00)	0	<0.01
B-LGE%	1.94(0.17,3.66)	0	<0.01
M-LGE%	1.94(0.00,4.31)	0	<0.01
A-LGE%	0.76(0.00,3.04)	0	<0.01

注:B-LGE%:基底段-延迟强化百分数;M-LGE%:中段-延迟强化百分数;A-LGE%:心尖段-延迟强化百分数。表中以四分位间距的中位数记录 HCM 患者的 ePFR 和 LGE%, $P < 0.01$ 定义有显著统计学差异。

2.2 左室 LGE%与左室舒张功能相关性的分析

HCM 组与对照组间 ePFR 具有明显差异性($P < 0.001$)。对左室整体 LGE% 及各节段 LGE% 与 ePFR 进行 Spearman 相关性分析,LGE% 与 ePFR 呈中等负相关($r = -0.594, P = 0.027$),基底段-延迟强化百分数(B-LGE%)与 ePFR 呈中度负相关($r = -0.492, P = 0.003$),中段-延迟强化百分数(M-LGE%)和心尖段-延迟强化百分数(A-LGE%)与 ePFR 无明显相关性($r = -0.347, P = 0.800; r = -0.459, P = 0.210$)。图 4~6 分别表示 B-LGE%、M-LGE%和 A-LGE%与 ePFR 间的关系。

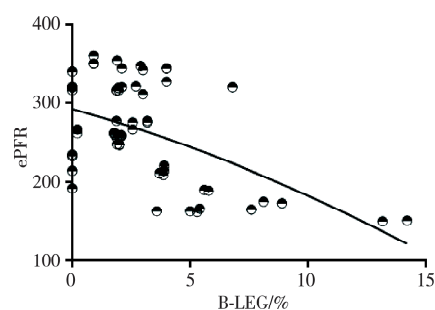


图4 ePFR 与 B-LGE%的散点图分析

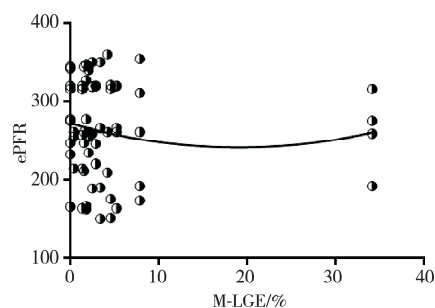


图5 ePFR 与 M-LGE%的散点图分析

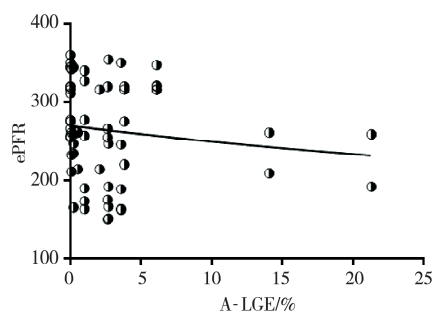


图 6 ePFR 与 A-LGE% 的散点图分析

3 讨论

HCM 患者心力衰竭发病率约为 50%^[5], 心肌增厚的同时伴随左室收缩功能的减弱^[6], 而肥厚心肌对左室舒张功能的影响往往较收缩功能的发生更早, 为 HCM 患者最常见的病理生理改变, 还会造成左房重构甚至心房颤动等其他病理改变。所以, 对 HCM 患者左室舒张功能障碍的早期检出或预测, 对于临床治疗及预后的指导具有重要意义。Aveglano 等^[7]认为左室心肌纤维化是导致 HCM 患者左室舒张功能障碍的发病机制。分布广泛、不均及纤维化程度高等心肌纤维化的特征^[8-10], 被作为 CMR 在 HCM 诊断中的重要依据之一。因 CMR 不存在形态学假设, 相较于超声心动图, 对于左室舒张及收缩功能的测定更加精确, 目前 CMR 已被作为对心功能测定的“金标准”应用于临床^[11]。并且因其可进行多角度和多方位成像, 对于左室侧壁及心尖部肥厚的检出较超声心动图更敏感^[12], 在 HCM 诊断中具有更高的诊断率^[13]。

本研究通过对 65 例 HCM 患者的 CMR 检查资料进行分析, 记录 LVEF, 半自动生成 VTC, 记录左室 ePFR, 通过 LGE 对 HCM 患者左室心肌纤维化进行定量分析, 并对心肌纤维化进行分段计算, 研究左室舒张功能与左室整体 LGE% 及节段 LGE% 的关系。LGE 和心肌活检对于心肌纤维化的检出拥有很好的一致性, 目前 LGE 已作为无创性检查的“金标准”以及首选影像学检查手段^[7,14]。与心肌活检比对, 全宽半峰法和以 +5SD/6SD 为阈值定量心肌纤维化相对更为标准^[15]。然而, 使用全宽半峰法需患者 LGE 图像中存在明显高信号强度的延迟强化区, 使得该方法存在一定局限性, 故本实验使用 +5SD 作为阈值计算并生成 HCM 患者左室整体及分段 LGE% 情况。

正常左室舒张期分为等容舒张期、快速充盈期、平台期和缓慢充盈期 4 个阶段。HCM 患者左室舒张能力减弱, 快速充盈期左室负压降低, 对左房的血液“抽吸”能力减弱, 使快速充盈期充盈率降低, 而对缓慢充盈期影响较小。左室舒张过程中左室充盈主要依靠快速充盈期完成^[16], ePFR 代表快速充盈期峰值

充盈率。本实验最终入组的 HCM 患者均为经超声心动图诊断为舒张功能障碍 I 级的患者, Mendoza 等^[17]通过对 115 例患者的研究发现, 在各级舒张功能障碍中, E/A、E/e' 与 ePFR、左室充盈 80% 时的舒张期占比具有良好的匹配特异性, 在 I 级舒张功能障碍患者中, ePFR 较正常人降低。另外, Bonow 等^[18]和 Kawaji 等^[19]的研究也证实 ePFR 降低在评估左室舒张功能中的作用。因很多 HCM 患者在病程早期便表现出左室舒张功能障碍, 对 HCM 患者的心力衰竭症状及不良预后有重要作用。本实验致力于早期发现 HCM 患者的舒张功能障碍, 故选取 I 级舒张功能障碍患者作为研究对象, 并着重将 ePFR 作为舒张功能的体现。

有研究认为 LGE 为左室舒张功能障碍的独立预测因子^[20], 且在本实验中, LGE 与 ePFR 呈中等程度负相关, 与先前研究一致。此外, 本研究发现, B-LGE 与 ePFR 呈中到高度负相关, 此前无实验对这一方向进行研究。Nakamura 等^[21]的研究证明, 基底段心肌纤维化更容易导致梗阻性肥厚型心肌病, 且是 HCM 患者左室流出道梗阻的独立预测因子。基底段心肌纤维化可导致左室舒张末期容积增加, 从而增加左室舒张压, 继而影响左室舒张功能, 这一结果与本实验结果具有一致性, 而左室中段及心尖段心肌纤维化与 ePFR 无明显相关性。

本实验为首次通过 CMR 分析左室心肌纤维化分布与舒张功能关系的研究。LGE% 与左室舒张功能呈负相关, 相比 M-LGE% 与 A-LGE%, B-LGE% 与 ePFR 呈明显负相关, 这一结果表明基底段心肌纤维化对左室舒张功能的影响更为重要, 也提示在 HCM 患者中, 若存在基底段心肌纤维化, 则更须注重舒张功能障碍的发生, 对后续预防及治疗有重要意义。

局限性: (1) 本 HCM 组中存在心肌纤维化的 HCM 患者均为局灶性纤维化, 缺乏对弥漫性心肌纤维化 HCM 患者的研究, 因此本实验结论对存在弥漫性心肌纤维化的 HCM 患者适用性不强; (2) 样本数较少, 可能缺乏较强的代表性, 后续将继续增加入组数, 进行实验的进一步完善; (3) 本实验未应用 T1 Mapping 成像技术, 在不久的将来, Mapping 技术将成为 CMR 的常规扫描序列, 期望后续研究可将 Mapping 技术加入到实验设计中; (4) CMR 检查相对复杂, 且测定左室功能参数的步骤较为耗时, 因而在临床还未广泛应用。

利益冲突 无。

参考文献

- [1] Wu CW, Wu R, Shi RY, et al. Histogram analysis of native T₁ mapping and its

- relationship to left ventricular late gadolinium enhancement, hypertrophy, and segmental myocardial mechanics in patients with hypertrophic cardiomyopathy [J]. *J Magn Reson Imaging*, 2019, 49(3):668-677.
- [2] Efthimiadis GK, Giannakoulas G, Parcharidou DG, et al. Clinical significance of tissue Doppler imaging in patients with hypertrophic cardiomyopathy [J]. *Circ J*, 2007, 71(6):897-903.
- [3] 徐敏, 孙兆男, 王旭超, 等. 伴或不伴房颤的肥厚型心肌病患者左心结构与功能差异的 MRI 研究 [J]. *磁共振成像*, 2019, 10(11):821-825.
- [4] Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography [J]. *J Am Soc Echocardiogr*, 2009, 22(2):107-133.
- [5] 杨钰粒, 赵铭哲, 于瀛, 等. 肥厚型心肌病患者左心室纤维化特点及延迟钆增强心脏磁共振的临床应用现状 [J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2019, 39(11):1676-1680.
- [6] Ji L, Hu W, Yong Y, et al. Left ventricular energy loss and wall shear stress assessed by vector flow mapping in patients with hypertrophic cardiomyopathy [J]. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2018, 34(9):1383-1391.
- [7] Avegliano G, Politi MT, Costabel JP, et al. Differences in the extent of fibrosis in obstructive and nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy [J]. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*, 2019, 20(6):389-396.
- [8] Todiere G, Aquaro GD, Piaggi P, et al. Progression of myocardial fibrosis assessed with cardiac magnetic resonance in hypertrophic cardiomyopathy [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 60(10):922-929.
- [9] Moravsky G, Ofek E, Rakowski H, et al. Myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy: accurate reflection of histopathological findings by CMR [J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2013, 6(5):587-596.
- [10] Varnava AM, Elliott PM, Sharma S, et al. Hypertrophic cardiomyopathy: the interrelation of disarray, fibrosis, and small vessel disease [J]. *Heart*, 2000, 84(5):476-482.
- [11] Reindl M, Tiller C, Holzknacht M, et al. Global longitudinal strain by feature tracking for optimized prediction of adverse remodeling after ST-elevation myocardial infarction [J]. *Clin Res Cardiol*, 2021, 110(1):61-71.
- [12] Rickers C, Wilke NM, Jerosch-Herold M, et al. Utility of cardiac magnetic resonance imaging in the diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy [J]. *Circulation*, 2005, 112(6):855-861.
- [13] Lorenzini M, Norrish G, Field E, et al. Penetrance of hypertrophic cardiomyopathy in sarcomere protein mutation carriers [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 76(5):550-559.
- [14] Weng Z, Yao J, Chan RH, et al. Prognostic value of LGE-CMR in HCM: a meta-analysis [J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2016, 9(12):1392-1402.
- [15] Flett AS, Hasleton J, Cook C, et al. Evaluation of techniques for the quantification of myocardial scar of differing etiology using cardiac magnetic resonance [J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2011, 4(2):150-156.
- [16] 王月, 武柏林. 射血分数保留的心力衰竭左心室舒张功能的影像学评价 [J]. *国际医学放射学杂志*, 2019, 42(1):66-70.
- [17] Mendoza DD, Codella NC, Wang Y. Impact of diastolic dysfunction severity on global left ventricular volumetric filling—Assessment by automated segmentation of routine cine cardiovascular magnetic resonance [J]. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2010, 12(1):46.
- [18] Bonow RO, Frederick TM, Bacharach SL, et al. Atrial systole and left ventricular filling in hypertrophic cardiomyopathy: effect of verapamil [J]. *Am J Cardiol*, 1983, 51(8):1386-1391.
- [19] Kawaji K, Codella NC, Prince MR, et al. Automated segmentation of routine clinical cardiac magnetic resonance imaging for assessment of left ventricular diastolic dysfunction [J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2009, 2(6):476-484.
- [20] Chen YZ, Qiao SB, Hu FH, et al. Left ventricular remodeling and fibrosis: sex differences and relationship with diastolic function in hypertrophic cardiomyopathy [J]. *Eur J Radiol*, 2015, 84(8):1487-1492.
- [21] Nakamura T, Iwanaga Y, Yasuda M, et al. Relationship of basal-septal fibrosis with LV outflow tract obstruction in hypertrophic cardiomyopathy: insights from cardiac magnetic resonance analysis [J]. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2016, 32(4):613-620.

收稿日期:2020-10-23

投稿须知

1. 投稿请作者根据系统提示填写完整个人信息(基金项目及编号、单位、地址、邮编、手机号码、E-mail、研究方向等)。
2. 稿件请用 word 格式文件上传,格式参照系统首页 2019 格式示例。
3. 文责自负,编辑部可对文稿作文字修改、删减或退请作者修改。投稿刊登后其版权归《心血管病学进展》编辑部。
4. 收到本刊回执 2 个月后未接到本刊录用通知,则稿件仍在审阅研究中,作者如须另投他刊,请先与本刊联系。请勿一稿多投及多稿一投。
5. 本刊已加入中国学术期刊光盘版及网络版。凡在本刊发表的论文将自然转载其中,如作者有异议,请投稿时声明,否则本刊将视为作者同意。

本刊编辑部