

论著·临床研究

探讨梗阻性与非梗阻性肥厚型心肌病左心室应变力的差异

吴昊¹, 万青², 高程洁², 陶逸菁¹, 夏智丽¹, 魏盟^{1,2}, 潘静薇^{1,2}

上海交通大学 1. 医学院, 上海 200025; 2. 附属第六人民医院心脏中心, 上海 200233

[摘要] **目的**·探讨梗阻性与非梗阻性肥厚型心肌病 (HCM) 患者左心室应变力的改变及其差异。**方法**·序贯入组 48 例左心室射血分数保留 (LVEF>50%) 的 HCM (梗阻性 18 例、非梗阻性 30 例) 和 25 例健康人, 采用心脏磁共振成像 (MRI) 扫描, 测量并比较左心室整体纵向应变 (GLS)、径向应变 (GRS) 与周向应变 (GCS), 以及 LVEF、左室舒张末容积 (LVEDV)、左室心肌质量 (LVM)、左室舒张末容积指数 (LVEDVI)、左室心肌质量指数 (LVMI)。依据美国心脏协会 17 节段法则测量左心室中段径向应变 (mRS)、周向应变 (mCS) 及径向最大位移。**结果**·①梗阻性 HCM 患者 LVEF 显著高于非梗阻性及正常组 ($P<0.05$), 2 组 HCM 患者 LVM 及 LVMI 均显著高于正常组 (均 $P<0.01$)。②与梗阻性 HCM 患者相比, 非梗阻性 HCM 患者的左心室整体应变参数 (GLS、GRS、GCS) 均明显降低 (均 $P<0.05$), 且 2 组均低于正常组, 差异具有统计学意义 (均 $P<0.05$)。③与梗阻性 HCM 患者相比, 非梗阻性 HCM 患者的左心室节段性心肌应变力, 即左心室 mCS 及 mRS 显著降低 (均 $P<0.05$), 且 2 组均低于正常组 (均 $P<0.05$)。非梗阻性 HCM 患者左心室中段心肌径向最大位移显著低于梗阻性 HCM 患者及正常组 (均 $P<0.05$), 梗阻性 HCM 患者与正常组间差异无统计学意义 ($P>0.05$)。**结论**·在 LVEF 保留情况下, 非梗阻性 HCM 患者左心室壁应变力较梗阻性 HCM 患者显著降低, 可能是导致 2 种类型 HCM 患者临床预后不同的原因, 提示在评价 HCM 心肌做功方面, 心室室壁应变力较射血分数更敏感。

[关键词] 肥厚型心肌病; 梗阻性; 非梗阻性; 应变; 心脏磁共振成像**[DOI]** 10.3969/j.issn.1674-8115.2017.05.013 **[中图分类号]** R452.2 **[文献标志码]** A

Difference in myocardial strain between obstructive hypertrophy cardiomyopathy and nonobstructive hypertrophy cardiomyopathy

WU Hao¹, WAN Qing², GAO Cheng-jie², TAO Yi-jing¹, XIA Zhi-li¹, WEI Meng^{1,2}, PAN Jing-wei^{1,2}

1.Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China; 2.Department of Cardiology, Shanghai Sixth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200233, China

[Abstract] **Objective**·To investigate the difference in myocardial strain of left ventricle between obstructive hypertrophy cardiomyopathy (HCM) and nonobstructive HCM. **Methods**·Cardiac magnetic resonance imaging (MRI) exam was performed on 48 sequential enrolled patients with HCM (18 with obstructive HCM, and 30 with nonobstructive HCM), whose left ventricular ejection fractions (LVEF) were over 50%. Twenty-five healthy volunteers were examined as normal controls. Global longitudinal strain (GLS), global radial strain (GRS), global circumferential strain (GCS), LVEF, left ventricular end diastolic volume (LVEDV), left ventricular mass (LVM), left ventricular end diastolic volume index (LVEDVI), and left ventricular mass index (LVMI) were collected and compared. Radial strain, circumferential strain and peak radial displacement were also measured in medial segment of left ventricle according to American Heart Association (AHA) 17-segment model. **Results**·① LVEF of the patients with obstructive HCM was bigger than those of nonobstructive HCM patients and control group ($P<0.05$). LVM and LVMI of the HCM groups were bigger than those of control group ($P<0.01$). ② Left ventricle GLS, GRS, and GCS significantly decreased in the patients with nonobstructive HCM compared to those with obstructive HCM ($P<0.05$). The three parameters of two HCM groups were significantly lower than those of healthy volunteers ($P<0.05$). ③ Compared with obstructive HCM patients, the segmental parameters of left ventricle, the medial segment circumferential strain and radial strain of nonobstructive HCM patients significantly decreased ($P<0.05$), and the two parameters of both HCM groups were lower than those in healthy volunteers. Compared with obstructive HCM patients and healthy volunteers, peak radial displacement of left ventricle medial segment in nonobstructive HCM witnessed a significant decrease, while no significant difference was observed between obstructive HCM patients and healthy volunteers. **Conclusion**·In the LVEF preserved HCM patients, the myocardial strain of left ventricle in nonobstructive HCM patients decrease significantly than that in obstructive HCM patients, which may result in the different clinical outcomes in two types of HCM patients. It is suggested that the myocardial strain is more sensitive than ejection fraction in the evaluation of myocardial performance of HCM patients.

[Key words] hypertrophy cardiomyopathy; obstructive type; nonobstructive type; strain; cardiac magnetic resonance imaging

肥厚型心肌病 (hypertrophy cardiomyopathy, HCM) 是一种具有多种临床表现的遗传性疾病^[1]。组织学检查显示 HCM 患者心脏存在心肌细胞肥大、肌纤维排列紊乱、心肌纤维化等改变^[2-3]。HCM 早期表现为心肌局灶性或整体增厚, 心室容量正常或轻度减少, 伴有左心室射血分数 (left ventricular eject fraction, LVEF) 正常或增加; 晚期出

[基金项目] 上海市卫生局科研课题计划项目 (20134105) (Scientific Research Program of Shanghai Municipal Health Bureau, 20134105)。**[作者简介]** 吴昊 (1991—), 男, 硕士生; 电子信箱: hades_w@126.com。**[通信作者]** 潘静薇, 电子信箱: panjingwei@medmail.com.cn。

现心腔扩大, LVEF 降低。临床上根据左心室流出道血流动力学改变的差异, 分为梗阻性及非梗阻性。2 种类型患者的临床表现及预后存在明显差异, 部分患者可无临床症状, 但部分可出现晕厥、心源性猝死、心力衰竭等。

HCM 患者早期 LVEF 虽然保留, 但由于心肌结构改变, 其局部心肌做功能力已出现损害^[4]。通过超声心动图检测心肌应变, 深入评价心肌收缩能力, 对早期评估 HCM 患者的心脏功能具有重要价值。心脏磁共振成像 (magnetic resonance image, MRI) 的空间和时间分辨率显著优于超声心动图, 可早期检测心肌病患者的心肌组织学和力学改变, 具有很好的临床应用前景^[5]。本研究拟采用心脏 MRI 技术, 探讨梗阻性与非梗阻性 HCM 患者的左室心肌力学改变, 进一步明确 2 种不同血流动力学的 HCM 患者左心室整体和局部心肌收缩力的改变, 探讨心功能保留 (LVEF>50%) 的 2 组 HCM 患者心肌应变力和位移的差异, 为制定 HCM 患者的治疗方案和判断预后提供依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

序贯入组上海交通大学附属第六人民医院 2013—2016 年门诊及住院患者中 50 例 HCM 患者, 根据心脏超声显示血流动力学情况分为梗阻性 ($n=19$) 和非梗阻性 ($n=31$) 2 组。其中男性 32 例, 女性 18 例; 年龄 29 ~ 72 岁, 平均年龄 (58.4 ± 13.9) 岁。入选标准: ①经临床及超声诊断为 HCM (室壁厚度 ≥ 15 mm)。②心室收缩功能保留 (LVEF>50%)。③冠状动脉血管成像 (CTA) 或冠状动脉造影排除缺血性心脏病。排除标准^[6]: ①其他类型心肌疾病 (如扩张型心肌病、限制型心肌病等)。②先天性心脏病、严重原发性瓣膜疾病、心包疾病, 或心脏手术后。③肌酐清除率小于 $30 \text{ mL}/(\text{kg} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 。④无法进行心脏 MRI 检查的患者 (如幽闭恐惧症, 体内有起搏器或除颤器等)。⑤严重心律失常、心源性休克。⑥妊娠或哺乳期妇女。同时选取 25 例性别、年龄大致匹配的健康志愿者作为正常对照组, 年龄 31 ~ 70 岁, 平均年龄 (57.0 ± 11.2) 岁。所有研究对象均签署知情同意书。因图像质量不满足软件分析要求, 剔除梗阻性及非梗阻性各 1 名患者。

1.2 检测方法和仪器

采用 3.0T Philips Ingenia 磁共振仪, 采用心电、呼吸

门控技术, 单次激发快速自旋回波序列扫描定位, 采用快速平衡稳态采集快速成像序列获取心脏两腔长轴面、四腔长轴面及三腔面, 垂直于室间隔由心尖至心底短轴位连续扫描 10 ~ 12 层。扫描参数: TR=3.2, TE=1.5, 翻转角 (FA) 为 45° , 矩阵为 232×219 , 层厚 8 mm, 间距为 0, 每个心动周期采集 30 帧电影图像。同时采集 T2 加权相、造影剂首过灌注相及延迟序列。

1.3 图像分析

由 2 名从事心脏影像诊断的高年资医生进行图像分析, 采用磁共振心血管后期处理软件 (Circle Cardiovascular Imaging CVI42), 自动描绘各扫描序列图像的心内膜及外膜面并手动校正, 根据形态学特征计算 LVEF、左室舒张末容积 (left ventricular end diastolic volume, LVEDV)、左室心肌质量 (left ventricular mass, LVM)、左室舒张末容积指数 (left ventricular end diastolic volume index, LVEDVI)、左室心肌质量指数 (left ventricular mass index, LVMI)。通过 Tissue Tracking 模块获得左心室整体纵向应变 (global longitudinal strain, GLS)、径向应变 (global radial strain, GRS)、圆周应变 (global circumferential strain, GCS), 根据美国心脏协会 17 节段法, 按照心尖段、中段、基底段, 纵向将左心室划分为 3 段, 获取中段周向应变 (medial circumferential strain, mCS)、径向应变 (medial radial strain, mRS) 及径向最大位移 (图 1)。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 22.0 软件进行统计学分析。定量资料经正态性检验符合正态分布, 用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 多组间采用方差分析, 多重比较采用 LSD 法。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线数据和常规心脏功能参数比较

3 组的性别、年龄、体表面积 (BSA)、LVEDV、LVEDVI、每搏输出量 (SV) 间差异无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。梗阻性 LVEF 显著高于非梗阻性及正常组 ($P < 0.05$), 而非梗阻性与正常组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。与正常组相比, 2 组 HCM 患者 LVM 及 LVMI 显著增加 (均 $P < 0.01$), 梗阻性和非梗阻性的 LVM 和 LVMI 间差异无统计学意义 (表 1)。

表 1 MRI 获取的左心室常规参数
Tab 1 Common parameters of left ventricle acquired by MRI

项目	非梗阻性 (n=30)	梗阻性 (n=18)	正常组 (n=25)
性别 (男/女)/n	20/10	11/7	16/9
年龄/岁	58.5±15.3	58.3±13.2	57.0±11.2
BSA/m ²	1.70±0.16	1.82±0.25	1.74±0.22
LVEF/%	62.0±8.40 ^①	69.3±4.84 ^②	57.6±6.49
LVM/g	206.5±52.0 ^③	188.4±67.3 ^③	78.4±18.3
LVMI/(g/m ²)	121.5±33.2 ^③	103.4±25.8 ^③	60.2±18.5
LVEDV/mL	96.1±27.1	102.9±32.2	101.8±16.2
LVEDVI/(mL/m ²)	58.4±22.1	60.2±18.9	59.6±11.5
SV/mL	72.5±6.9	75.3±7.2	67.2±5.8

注：^①P=0.013，与梗阻性比较；^②P=0.003，^③P=0.000，与正常组比较。

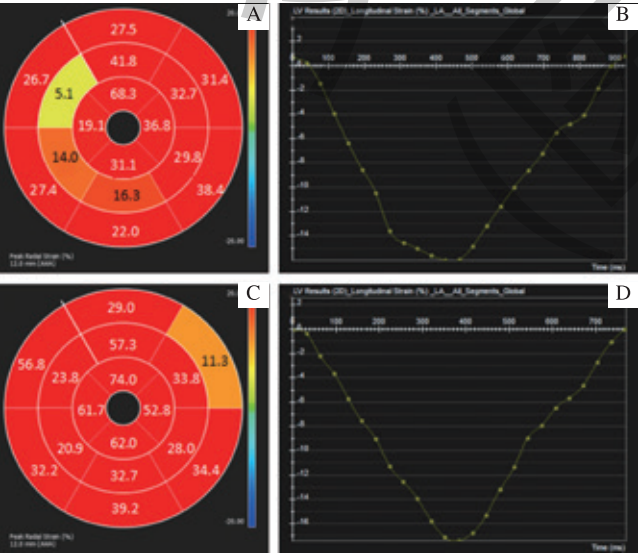
2.2 左心室整体应变参数比较

相较于正常组，2 组 HCM 患者的 GLS、GRS、GCS 均显著降低（均 P<0.05），且梗阻性与非梗阻性间差异均有统计学意义，非梗阻性 HCM 最低（均 P<0.05）（表 2，图 1）。

表 2 左心室整体应变参数比较
Tab 2 Comparison of global strain parameters of left ventricle

参数	非梗阻性 (n=30)	梗阻性 (n=18)	正常组 (n=25)
GLS/%	-12.91±2.54 ^{①②}	-16.60±2.61 ^③	-20.82±2.56
GRS/%	27.61±8.22 ^{②④}	39.70±12.21 ^③	55.36±9.80
GCS/%	-14.69±3.25 ^{④⑤}	-18.68±4.43 ^③	-24.10±2.19

注：^①P=0.008，^②P=0.011，^③P=0.006，与梗阻性比较；^④P=0.000，^⑤P=0.001，与正常组比较。



注：A、C. 左心室径向应变牛眼图（A 为非梗阻性，C 为梗阻性）；B、D. 一个心动周期中 GLS 的变化趋势（B 为非梗阻性，D 为梗阻性）。

图 1 非梗阻性与梗阻性 HCM 左心室应变值结果示意图
Fig 1 Diagrams of left ventricle strain parameters of the patients with nonobstructive HCM and obstructive HCM

2.3 左心室节段性应变参数比较

梗阻性与非梗阻性 HCM 2 组的左心室 mCS、mRS 均显著低于正常组，且非梗阻性显著低于梗阻性（均 P<0.05）；径向最大位移表现为非梗阻性 HCM 较另外 2 组显著降低，差异有统计学意义（均 P<0.05），梗阻性 HCM 与正常组间差异无统计学意义（表 3）。

表 3 左心室中段心肌应变参数比较
Tab 3 Comparison of the strain parameters of left ventricle middle segment

参数	非梗阻性 (n=30)	梗阻性 (n=18)	正常组 (n=25)
mCS/%	-15.03±3.99 ^{①②}	-20.63±2.35 ^③	-25.18±2.74
mRS/%	27.47±10.21 ^{④⑤}	40.05±7.28 ^③	57.22±4.05
最大位移/mm	5.14±1.58 ^{③⑤}	7.76±1.26	7.88±1.11

注：^①P=0.005，^②P=0.001，^③P=0.002，与梗阻性 HCM 组比较；^④P<0.001，^⑤P=0.008，与正常组比较。

3 讨论

作为染色体相关性心肌病，HCM 由于心肌细胞肥大和纤维化导致心肌僵硬增加、顺应性下降，心室收缩及舒张功能障碍。研究^[7-8]表明，心肌纤维化程度与 HCM 患者左心室功能障碍密切相关，是导致 HCM 患者心力衰竭及死亡的主要原因之一。HCM 早期通过心肌增厚补偿受损的心肌收缩功能，故心脏整体收缩功能保留（LVEF>50%）。而 LVEDV、LVM 等形态学参数仅能粗略评价 HCM 心肌增生程度，难以准确评估心肌力学改变和做功能力。近年来随着超声二维/三维斑点追踪技术的快速发展，以及 MRI 后处理软件的不断更新，使得各种心肌应变参数能够更准确评价心肌形变，因而被广泛应用于心肌收缩力的评估^[9-10]。

本研究证实 HCM 患者早期，在 LVEF 保留的情况下，左心室整体应变参数（GLS、GRS、GCS）较正常人群显著降低。该结果与 HCM 的病理学改变相符合，不仅表明 HCM 患者早期存在心肌收缩功能障碍，同时证明在评价 HCM 患者心肌收缩力方面，心肌应变参数较 LVEF 敏感。本研究进一步探讨了射血分数保留的梗阻性与非梗阻性 2 组 HCM 之间的心肌力学改变和形变差异，结果显示 2 种类型的 HCM 患者之间不仅存在左心室整体各轴向应变力的差异，同时存在节段性应变力和最大位移的差异，提示 2 种类型的 HCM 心肌收缩功能降低与代偿的力学机制不同。对比正常对照组结果可发现，非梗阻性 HCM 患者较梗阻性 HCM 患者左心室心肌应变力降低更为明显，说明非梗阻性 HCM 收缩功能损害与心肌应变力整体降低相关，预示非梗阻性 HCM 可能因收缩功能损害而较早出现

心力衰竭等临床表现。

因肥厚型心肌病形态学具有多样性, 心肌肥厚部位及纤维化程度情况复杂, 故其节段性心肌应变的相关规律尚不能明确。研究^[11]表明 HCM 左心室心肌可出现节段性异常改变, 导致心室整体收缩的不协调性及非同步性。不论是否存在束支传导阻滞, HCM 均可以表现为室间及室内功能的非同步性, 且非同步性与室间隔肥厚程度及是否存在左室流出道梗阻相关。梗阻性 HCM 可通过触发特定类型心肌非同步性运动降低左心室流出道压力, 从而改善梗阻情况^[12]。有研究^[13]表明肥厚型心肌病左心室中段应变值改变更具代表性。因此本研究进一步比较 HCM 患者梗阻与非梗阻 2 组间左室中段心肌应变情况及最大位移, 结果显示左室中段心肌应变规律与整体应变相一致, 均表现为 2 组 HCM 的 mCS 和 mRS 较正常人群降低, 进一步分析发现非梗阻性 HCM 左心室收缩能力受损更为严重。最大位移的比较显示非梗阻性 HCM 的左室中段最大位移显著小于正常对照组, 而梗阻性 HCM 与正常对照组无明显差异, 提示梗阻性 HCM 与非梗阻性 HCM 存在运动形式

的差异, 梗阻性 HCM 左心室功能损害较小, 主要表现为室壁运动的不协调性相关。

流出道梗阻程度与肥厚型心肌病患者死亡之间的关系尚有争议^[14], 而一些研究则表明非梗阻性 HCM 患者出现室性心律失常等不良事件的概率明显高于梗阻性 HCM^[15]。本研究结果显示非梗阻性 HCM 左心室整体和节段应变力较梗阻性降低, 左心室中段最大位移降低, 上述改变可能与非梗阻性 HCM 患者心脏不良事件的发生密切相关。因此左心室整体及节段应变力、最大位移等参数, 对早期评估 HCM 患者左心室功能, 阐述 2 种分型 HCM 血流动力学差异与心肌应变力的关系, 及判断预后具有很高的参考价值。

本研究的局限性在于: ①本研究样本量较少, 有待扩大样本量。2 种类型 HCM 之间应变值差异与疾病预后情况尚不明确, 需对患者进行随访, 统计心脏不良事件, 以明确应变值对疾病预后判断方面的价值。②本研究仅讨论了梗阻性与非梗阻性 HCM 之间心肌应变力和位移的差异, 其与血流动力学的相关机制仍待进一步探究。

参 · 考 · 文 · 献

- [1] Brito D, Miltenberger-Miltenyi G, Vale Pereira S, et al. Sarcomeric hypertrophic cardiomyopathy: genetic profile in a Portuguese population[J]. Rev Port Cardiol, 2012, 31(9): 577-587.
- [2] O'Hanlon R, Grasso A, Roughton M, et al. Prognostic significance of myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy[J]. J Am Coll Cardiol, 2010, 56(11): 867-874.
- [3] Kobayashi T, Popovic Z, Bhonsale A, et al. Association between septal strain rate and histopathology in symptomatic hypertrophic cardiomyopathy patients undergoing septal myectomy[J]. Am Heart J, 2013, 166(3): 503-511.
- [4] 何雪威, 宋则周, 郑哲岚, 等. 二维斑点追踪成像评估肥厚型心肌病患者室间隔形态对左心室旋转和扭转的影响[J]. 实用医学杂志, 2013, 29(24): 4003-4005.
- [5] Orta Kilickesmez K, Baydar O, Bostan C, et al. Four-dimensional speckle tracking echocardiography in patients with hypertrophic cardiomyopathy[J]. Echocardiography, 2015, 32(10): 1547-1553.
- [6] Badran HM, Faheem N, Ibrahim WA, et al. Systolic function reserve using two-dimensional strain imaging in hypertrophic cardiomyopathy: comparison with essential hypertension[J]. J Am Soc Echocardiogr, 2013, 26(12): 1397-1406.
- [7] de Gregorio C, Di Bella G. Merging strain-echo measurements with late gadolinium enhancement at cardiac MRI: an upcoming chance for advanced functional assessment of fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy[J]. Int J Cardiol, 2016, 203: 632-634.
- [8] Moon JC, McKenna WJ, McCrohon JA, et al. Toward clinical risk assessment in hypertrophic cardiomyopathy with gadolinium cardiovascular magnetic resonance[J]. J Am Coll Cardiol, 2003, 41(9): 1561-1567.
- [9] Ozawa K, Funabashi N, Takaoka H, et al. Characteristic myocardial strain identified in hypertrophic cardiomyopathy subjects with preserved left ventricular ejection fraction using a novel multi-layer transthoracic echocardiography technique[J]. Int J Cardiol, 2015, 184: 237-243.
- [10] Smith BM, Dorfman AL, Yu S, et al. Relation of strain by feature tracking and clinical outcome in children, adolescents, and young adults with hypertrophic cardiomyopathy[J]. Am J Cardiol, 2014, 114(8): 1275-1280.
- [11] D'Andrea A, Caso P, Severino S, et al. Association between intraventricular myocardial systolic dyssynchrony and ventricular arrhythmias in patients with hypertrophic cardiomyopathy[J]. Echocardiography, 2005, 22(7): 571-578.
- [12] Duchateau N, Giraldeau G, Gabrielli L, et al. Quantification of local changes in myocardial motion by diffeomorphic registration via currents: application to paced hypertrophic obstructive cardiomyopathy in 2D echocardiographic sequences[J]. Med Image Anal, 2015, 19(1): 203-219.
- [13] 曾乐凤, 黄品同, 游向东, 等. 应用实时三维斑点追踪技术评价肥厚型心肌病左室整体和局部的收缩功能[J]. 中国超声医学杂志, 2013, 29(10): 893-897.
- [14] Maron BJ, Olivetto I, Maron MS. The dilemma of left ventricular outflow tract obstruction and sudden death in hypertrophic cardiomyopathy: do patients with gradients really deserve prophylactic defibrillators?[J]. Eur Heart J, 2006, 27(16): 1895-1897.
- [15] Pozios I, Corona-Villalobos C, Sorensen LL, et al. Comparison of outcomes in patients with nonobstructive, labile-obstructive, and chronically obstructive hypertrophic cardiomyopathy[J]. Am J Cardiol, 2015, 116(6): 938-944.

[收稿日期] 2017-03-03

[本文编辑] 瞿麟平

