

· 综述 ·

超声心动图在心脏移植中的应用进展

李政 综述 潘翠珍* 审校

复旦大学附属中山医院, 上海市心血管病研究所超声心动图科, 上海 200032

【摘要】 心脏移植是治疗终末期严重心脏病最有效的方法, 但排异反应(主要为心脏移植体的血管病)仍是影响患者长期生存的主要因素。心内膜心肌活检、冠状动脉造影与血管内超声等有创方法不但费时, 而且不适合长期监测。超声心动图技术具有无创、方便等优点, 在临床应用中具独特的优势。组织多普勒、三维超声心动图、斑点追踪技术、负荷及造影超声心动图等新技术及相互融合比较被证实在心脏排异反应的筛查中具有重要价值。

【关键词】 心脏移植; 心脏移植体血管病; 超声心动图。

【中图分类号】 R455.1

【文献标识码】 A

【文章编号】 1008-617X(2012)03-0223-04

Progress of echocardiography in cardiac transplantation

LI Zheng, PAN Cui-zhen*

(Department of Echocardiography, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China)

Corresponding author: PAN Cui-zhen E-mail: pan.cuizhen@zs-hospital.sh.cn

【Abstract】 Heart Transplantation is the most effective therapeutic method for end-stage severe heart disease, however, allograft rejection restrains recipients' long-term survival. Cardiac allograft vasculopathy, which is the major form of allograft rejection, was proved to be the leading cause of recipients' mortality. Several methods could detect the existence of rejection, unfortunately they are invasive, and expensive, time-consuming. With advantages such as non-invasiveness and convenience, echocardiography turns out to be a promising screening method for heart disease. New methods such as tissue Doppler imaging, 3-dimensional echocardiography, speckle tracking imaging, stress echocardiography, and their combination are proved to be of great value in and screening of cardiac allograft rejection.

【Key words】 Cardiac Transplantation; Cardiac allograft vasculopathy; Echocardiography.

心脏移植是治疗终末期严重心脏病最有效的方法, 但移植后排异反应[主要为心脏移植体血管病(cardiac allograft vasculopathy, CAV)^[1-2]]仍是影响移植患者长期生存的主要限制因素, 其检测金标准为心内膜心肌活检(endomyocardial biopsy, EMB), 但EMB会增加移植患者的死亡率^[3-5]。冠状动脉造影(coronary angiography, ANG)与血管内超声(intra-vascular ultrasonography, IVUS)不适合长期监测移植后血管病变^[1-2, 6]。

超声心动图技术具有无创、方便等优点, 在临床应用中具有独特的优势。近年来, 超声心动图的研究热点集中在组织多普勒成像(tissue Doppler imaging, TDI)及其衍生的Tei指数、三维超声心动图(3-dimensional echocardiography)及斑点追踪成像技术(speckle tracking imaging, STI)、负荷超声心动图(stress echocardiography)及造影超声心动图方面, 体现了融合的趋势, 而且研究者的注意力越来越多由整体功能转到局部功能^[4, 7], 由左室转移至右室。

本文就超声心动图技术在心脏移植中的应用进展作一综述。

1 TDI与Tei指数

TDI是评价舒张功能的精确方法, 不受左右室充盈情况的影响^[8-9]。但传统TDI仅能获得长轴方向上的信息, 对操作者要求苛刻, 角度依赖性大^[10]。TDI的定量组织速度成像(quantitative tissue velocity imaging, QTVI)技术能对局部心肌运动进行定量分析, 应变及应变率(strain/strain rate, S/SR)指标不受呼吸运动及心脏整体运动的影响^[4-5, 10]。

舒张功能障碍曾被认为是排异的早期表象, 但Mena等^[11]认为低灵敏度等原因使现有研究尚不能支持此观点。潘翠珍等^[9]研究表明, 心脏移植患者心脏舒张功能未见异常, 移植组与正常组的左室侧壁二尖瓣环处TDI指标及其衍生Tei指数差异均无统计学意义; 室间隔二尖瓣水平E峰峰值速度有差异; 移植患者显著改变为右室收缩功能减退: 右室侧壁三尖瓣

瓣环水平收缩峰值速度、E峰峰值速度、A峰峰值速度均较正常组低，E/A比值较正常组高，右室Tei指数较正常组高，右室侧壁收缩速度、E峰峰值速度、A峰峰值速度较正常组低。Goland等^[8]发现，移植1周后心脏（左右室）E峰峰值速度和A峰峰值速度降低，Tei指数增高，且均在移植后1年内呈恢复过程。移植后右室Tei指数增高可能与术前肺动脉高压有关^[8, 10]。

2 三维超声心动图及STI

急性细胞免疫反应并不均一，这降低了TDI的灵敏度；且受体心脏往往偏大、原位移植后配体心脏整体活动度增大等原因共同限制了TDI在心脏移植中的应用^[5, 12]。STI克服了TDI的角度依赖性，且能多切面、多节段比较S/SR等参数^[7]，但缺点为对图像要求较高^[13]。

潘翠珍等^[7]研究表明，心尖部扭转方向及旋转角度在排异反应发生前已有改变。心尖呈顺时针旋转的移植患者，旋转角度收缩期峰值、左室旋转角度及心尖部各节段旋转率舒张期早期峰值和舒张晚期峰值较正常组低；而心尖呈逆时针旋转的移植患者，仅心尖水平旋转角度收缩期峰值降低。

实时三维超声心动图包括实时三维模式（live 3D）、全容积现象模式（full volume）和实时三维彩色血流显像模式。三尖瓣反流是原位心脏移植术后最常见的瓣膜病变^[14]，可能与移植术中和活检中探针对瓣膜的损伤及移植术式对心房结构完整性的损伤有关^[3, 14]。实时三维模式不仅可引导EMB^[15]，还可任意方向切割影像，提高瓣膜损伤的检出率。全容积显像模式对心脏排出量的测量准确率和可重复性都很高^[16]，能同时计算左室所有节段对射血的贡献，比较S/SR、位移、旋转角度等指标，使同时分析左室所有节段的同步性成为可能^[9]。

潘翠珍等^[9-10, 12]研究表明，右室射血分数及右室流出道射血分数在对照组、心脏移植非排异组和排异组间呈递减趋势；无论是否排异，移植患者右室每搏输出量均较正常组显著降低；排异组右室体部每搏输出量低于非排异组。因此，排异患者右室整体收缩功能降低主要是体部功能降低引起。另外，实时三维超声心动图测得的右室射血分数与右室Tei指数及右室侧壁三尖瓣瓣环水平收缩期峰值速度有较好的相关性^[7]。

但实时三维超声图像是由多个心动周期拼接组成，单心动周期实时三维超声心动图可在1个心动周期内获得心脏的全容积影像，且有大扇角显示的优势。陈海燕等^[12]的研究表明，右室每搏输出量及右室

射血分数在心脏移植对照组、非排异组及排异组间呈递减趋势，可以用于临床快速监测排异反应。

3 负荷超声心动图及造影超声心动图

实时超声心肌造影（real-time myocardial contrast echocardiography, RTMCE）应用低机械指数和脉冲能量翻转，减少造影微泡破坏；应用二次谐波技术自动勾勒心内膜，可同时评估整个心动周期的室壁运动和灌注，评价冠状动脉狭窄引起的缺血区域具有很高的准确率^[17]，能发现轻度冠状动脉疾病引起的心室壁运动异常。其局限性为探测器扇面与微泡之间的距离等可导致造影微泡破裂范围的差异和样本间微泡再填充曲线的差异；运动伪影、不良造影效果、成像质量差使可利用分析的心肌节段数量减少^[17]。

即使微小的冠状动脉病变也可能导致心肌收缩功能的改变，因此在心脏移植患者的随访中应注重心肌功能改变^[18]。定量多巴酚丁胺负荷超声心动图（quantitative dobutamine stress echocardiography, QDSE）的特点是在负荷状态分析心肌S/SR等指标，研究表明其能提高DSE对收缩异常心肌的检出率，可检测出心肌的早期缺血改变^[18-19]，对移植不良预后有很高的预测价值^[17, 19]。Eroglu等^[18]研究表明，收缩峰值应变是移植后血管病变的敏感指标（收缩峰值应变率 $<0.5/s$ ，对CAV的灵敏度88%，特异度85%，阴性预测值92%），收缩峰值应变率可作为病变分级的标准，而收缩后应变指数 $>34\%$ 是ANG明显病变的最佳评价指标（灵敏度88%，特异度88%，阴性预测值97%）。Nguyen等^[20]等认为心脏移植患者负荷状态下TDI收缩期峰值速度、舒张期E峰及A峰速度降低，与缺血性心肌病改变类似。

内皮细胞功能障碍是移植器官排异反应最重要的病理学机制，以白细胞黏附分子（leukocyte adhesion molecule, LAM）上调为特征，血流中的白细胞网罗于血管壁并趋向炎症组织，被巨噬细胞黏附或吞噬的造影微泡声学特性不变，外壳用LAM抗体修饰过的造影微泡能优先与发生“炎症”反应的内皮细胞结合并长时间滞留。董静等^[21]的实验显示，随着靶向灰度值逐渐升高，动物异位移植的心脏病理学急性排斥反应程度逐渐增强，与心肌组织内CD3⁺T细胞计数呈明显正相关，因此白细胞靶向心肌超声造影能敏感、准确反映心脏移植后急性排斥反应及其程度。另有学者指出，可利用超声诱导造影微泡进行靶向治疗，但此研究至今只应用于动物实验^[21, 22]。

Tona等^[1-2]利用经胸对比增强超声心动图（contrast-enhanced transthoracic echocardiography,

CE-TTE)记录注入腺苷前后左前降支远端血流流速信息,发现短舒张期血流减速时间和低冠状动脉血流储备(coronary flow reserve, CFR)即充血时与静息时血流流速比)是预测发生移植后主要不良心血管事件(major adverse cardiac event, MACE)的可信度标志,其中CFR是主要独立预测标志(CFR<2.6时,预测MACE的特异度为62%,灵敏度为91%);与血管内膜增厚、心内膜指数和斑块容积指标相关,预测心脏病变及确定CAV导致的心脏功能受损程度较负荷超声心动图具有更高的准确率;另外,CFR也可用于术前对供体心脏的评估^[1-2]。

负荷超声心动图分为药物负荷超声心动图(pharmacologic stress echocardiography, PSE)和运动负荷超声心动图。PSE首选药物为多巴酚丁胺,常配合使用阿托品以增加心率。DSE是评价室壁运动的最常用技术,较静息二维超声心动图,可明显提高探测移植后心脏血管病变的灵敏度(灵敏度79%~86%、特异度83%~95%)^[2, 20, 23]、安全有效^[6, 23-24],效果与IVUS相当,可推迟有创检查的使用^[23]。DSE的主要缺点为对影像质量的依赖性高,原位心脏移植患者常不能获得满意的影像;另外,观察者之间变异高(有报道称灵敏度波动在67%~95%,特异度波动在55%~91%^[18]),禁忌证比常规超声心动图多^[2, 6, 19, 23, 25]。而心肌造影、DSE和定量分析技术的融合可提高其灵敏度,并弥补主观性强的缺点^[17, 19]。常规DSE、RTMCE与定量灌注分析技术结合,可将CAV检测的准确率提高到90%,对小血管疾病或CAV引起的小节段灌注异常有很大帮助。

合适的供者数量是制约心脏移植手术的重要因素。边缘供体是指年龄>50岁,或≤50岁但有患冠状动脉疾病的危险因素(包括可卡因使用史或3项以上经典冠状动脉危险因素)。以往,年龄边缘供体只用于极危急的受体^[19]。随着对供体的迫切需求,心脏移植供体选择范围有拓宽的趋势,但问题是常常伴有冠状动脉疾病^[19, 25],增加了移植后冠状动脉疾病的发病率。由于免疫及非免疫因素的共同作用,其病理、发展的倾向和治疗等都不同^[19, 26],长期预后未知。因此,有必要将接受边缘供体移植的患者与接受左室功能辅助装置^[27]的患者预后比较,形成心脏移植供体的统一入选标准。另外,DSE的优势在于低剂量阶段能检出收缩顿抑的心肌,比常规静息超声心动图拓宽了供体范围。

无论采取何种原位心脏移植术式,支配心脏的神经都会被切断,表现为静息时心率偏高和负荷时心

率增加程度减少,使心率变化曲线呈钝圆形。有研究报道了部分神经重组现象,会影响DSE结果^[17, 24, 28]。Salles等^[29]认为,某些远期心脏移植患者出现的血压反应增强现象可能与神经重组现象有关,但也有学者^[24, 28]得出(至少在1年内)阴性结论。神经重组现象存在与否,需进一步研究。

虽然尚未形成统一指南,但研究者普遍认为DSE可作为筛选手段,正常DSE可推迟ANG的使用,还应重视IVUS和ANG对CAV的确诊和评级价值^[23, 26],S/SR也可用于指导有创检查的使用^[13],共同指导术前供体筛选、术后排斥反应监测和免疫抑制方案制订。虽然目前还未发现最好的治疗CAV方法,但及时调整免疫抑制药物,应用地尔硫草、普伐他汀等可减慢CAV的发展^[26]。

4 展望

超声心动图技术具有无创、方便等优点,其新技术、新方法不断涌现,新的多种方法融合。在心脏移植手术中的术前供体与配体筛选、术中检测、术后排斥反应监测、免疫抑制疗效评估及术后长期随访中发挥的作用将越来越显著。有助于制订合适的检查指南,减轻患者的痛苦和费用,在临床应用中有广阔前景,必将成为心脏移植及其他多种心血管疾病的首选筛查方法。

参考文献

- [1] TONA F, CAFORIO A L, MONTISCI R, et al. Coronary flow velocity pattern and coronary flow reserve by contrast-enhanced transthoracic echocardiography predict long-term outcome in heart transplantation [J]. *Circulation*, 2006, 114(1 Suppl): 149-155.
- [2] TONA F, OSTO E, TARANTINI G, et al. Coronary flow reserve by transthoracic echocardiography predicts epicardial intimal thickening in cardiac allograft vasculopathy [J]. *Am J Transplant*, 2010, 10(7): 1668-1676.
- [3] KALRA N, COPELAND J G, SORRELL V L. Tricuspid regurgitation after orthotopic heart transplantation [J]. *Echocardiography*, 2010, 27(1): 1-4.
- [4] MARCINIAK A, EROGLU E, MARCINIAK M, et al. The potential clinical role of ultrasonic strain and strain rate imaging in diagnosing acute rejection after heart transplantation [J]. *Eur J Echocardiogr*, 2007, 8(3): 213-221.
- [5] ROSHANALI F, MANDEGAR M H, BAGHERI J, et al. Echo rejection score: new echocardiographic approach to diagnosis of heart transplant rejection [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2010, 38(2): 176-180.
- [6] DIPCHAND A I, BHARAT W, MANLHIOT C, et al.

- A prospective study of dobutamine stress echocardiography for the assessment of cardiac allograft vasculopathy in pediatric heart transplant recipients [J]. *Pediatr Transplant*, 2008,12(5):570-576.
- [7] 潘翠珍, 舒先红, 孙敏敏, 等. 斑点追踪技术及实时三维超声心动图评价心脏移植患者左心室扭转及节段功能 [J]. *中华超声影像学杂志*, 2010,19(8):649-654.
- [8] GOLAND S, SIEGEL R J, BURTON K, et al. Changes in left and right ventricular function of donor hearts during the first year after heart transplantation [J]. *Heart*, 2011,97(20):1681-1686.
- [9] 潘翠珍, 陈昊, 舒先红, 等. 实时三维超声心动图预测心脏移植后排异反应的应用价值 [J]. *中华超声影像学杂志*, 2009,18(3):4:185-188.
- [10] 潘翠珍, 陈昶宇, 舒先红, 等. 实时三维超声心动图及组织多普勒评价心脏移植术后右心室功能的变化 [J]. *中华临床医师杂志 (电子版)*, 2009,3(12): 1968-1977.
- [11] MENA C, WENCKER D, KRUMHOLZ H M, et al. Detection of heart transplant rejection in adults by echocardiographic diastolic indices: a systematic review of the literature [J]. *J Am Soc Echocardiogr*, 2006,19(10):1295-1300.
- [12] 陈海燕, 潘翠珍, 陈昶宇, 等. 单心动周期实时三维超声评价心脏移植患者右心室形态及功能 [J]. *中华超声影像学杂志*, 2010,19(11):921-924.
- [13] DANDEL M, LEHMKUHL H, KNOSALLA C, et al. Strain and strain rate imaging by echocardiography - basic concepts and clinical applicability [J]. *Curr Cardiol Rev*, 2009,5(2):133-148.
- [14] KARACAGLAR E, SADE L E, AYDINALP A, et al. Bi-optome injury to the tricuspid valve in a cardiac allograft recipient visualized by three-dimensional echocardiography [J]. *Eur J Echocardiogr*, 2011, 12(6): 453.
- [15] 龙进, 黄云洲, 宋昱, 等. 实时三维超声心动图引导心脏移植术后心内膜心肌活检1例 [J]. *中华超声影像学杂志*, 2007,16(3):275.
- [16] HOOLE S P, BOYD J, NINIOS V, et al. Measurement of cardiac output by real-time 3D echocardiography in patients undergoing assessment for cardiac transplantation [J]. *Eur J Echocardiogr*, 2008,9(3):334-337.
- [17] HACKER M, HOYER H X, UEBLEIS C, et al. Quantitative assessment of cardiac allograft vasculopathy by real-time myocardial contrast echocardiography: a comparison with conventional echocardiographic analyses and [Tc99m]-ses-tamibi SPECT [J]. *Eur J Echocardiogr*, 2008,9(4):494-500.
- [18] EROGLU E, D' HOOGE J, SUTHERLAND G R, et al. Quantitative dobutamine stress echocardiography for the early detection of cardiac allograft vasculopathy in heart transplant recipients [J]. *Heart*, 2008,94(2):e3.
- [19] FINE N M, PELLIKKA P A. Pharmacologic stress echocardiography for the assessment of organ suitability for heart transplantation: casting a broader net in search of donors [J]. *J Am Soc Echocardiogr*, 2011,24(4):363-366.
- [20] NGUYEN T, AHMADIE R, FANG T, et al. Stress echocardiography: abnormal tissue doppler imaging in the absence of cardiac allograft vasculopathy in heart transplant recipients [J]. *Echocardiography*, 2009, 29(2): 182-188.
- [21] 董静, 张平洋, 方玲玲, 等. 白细胞靶向心肌超声造影技术评价心脏移植后急性排斥反应的研究 [J]. *中华器官移植杂志*, 2010,31(9):558-561.
- [22] 陈海燕, 舒先红. 超声心动图监测心脏移植后排异反应的价值 [J]. *中国临床医学*, 2006,13(3):370-372.
- [23] SADE L E, SEZGIN A, EROGLU S, et al. Dobutamine stress echocardiography in the assessment of cardiac allograft vasculopathy in asymptomatic recipients [J]. *Transplant Proc*, 2008,40(1):267-270.
- [24] YEUNG J P, HUMAN D G, SANDOR G G, et al. Serial measurements of exercise performance in pediatric heart transplant patients using stress echocardiography [J]. *Pediatr Transplant*, 2011,15(3):265-271.
- [25] FRANCHI D, CINI D, ARPESELLA G, et al. Second-opinion stress tele-echocardiography for the adonhers (aged donor heart rescue by stress echo) project [J]. *Cardiovasc Ultrasound*, 2010,8:20.
- [26] YOUNG J B. Allograft vasculopathy: diagnosing the nemesis of heart transplantation [J]. *Circulation*, 1999,100(5):458-460.
- [27] MAUERMAN W J, REHFELDT K H, PARK S J. Transesophageal echocardiography in a patient in hemodynamic compromise after Jarvik 2000 implantation: the suckdown effect [J]. *Anesth Analg*, 2008,107(3):791-792.
- [28] BACAL F, ABUHAB A, MANGINI S, et al. Dobutamine stress echocardiography in heart transplant recipients' evaluation: the role of reinnervation [J]. *Transplant Proc*, 2010,42(2):539-541.
- [29] SALLES A F, MACHADO C V, CORDOVIL A, et al. Increase in systolic blood pressure during exercise testing after heart transplantation: correlation with the clinical condition and ventricular function assessed by dobutamine stress echocardiography [J]. *Arq Bras Cardiol*, 2006,87(5):628-633.

(收稿日期: 2012-02-23 修回日期: 2012-04-15)