

## 超声组织多普勒在监测心脏移植急性排异反应中的价值

谷孝艳 何怡华 李治安 薛超 潘泽雁 韩建成 张烨

### 摘要

**目的** 与心内膜心肌活检对比, 探讨组织多普勒成像在监测心脏移植术后急性排异反应方面的价值。

**方法** 根据心肌活检结果将心脏移植患者分为 3 组: 0 级为 B 组, I 级为 C 组,  $\geq$  II 级为 D 组; 设 30 例志愿者为 A 组。对所有研究对象进行组织多普勒参数测量, 数据进行组间比较。

**结果** 与对照 A 组相比, 心脏移植患者的组织多普勒参数值均明显降低 ( $P < 0.05$ )。B 组与 C 组比较: 数值没有明显变化。发生排异反应的 D 组与 B 组、C 组比较: Em 峰、Sm 峰、舒张早期时间 Tem 减低具统计学意义 ( $P < 0.05$ )。

**结论** 超声组织多普勒成像能在早期敏感地检测出 II 级或大于 II 级急性排异反应, 可以作为监测心脏移植术后急性排异反应的筛查方法, 从而减少心内膜心肌活检次数。

### 关键词

超声心动图 组织多普勒成像 心脏移植 急性排异反应

### Echocardiography on Acute Rejection after Heart Transplantation

Gu Xiaoyan, He Yihua, Li Zhian, et al

Department of Ultrasound, Beijing Anzhen Hospital, Capital Medical University, Beijing 100029 China

**Abstract:** **Objective** To observe the acute rejection reaction after heart transplantation (HT) by Tissue Doppler imaging (TDI), comparing with pathology to evaluate the value of Tissue Doppler imaging technique in detecting acute rejection reaction after heart transplantation. **Methods** 30 endomyocardial biopsies were taken from 25 HT patients. 30 age-matched studies comprised group A. TDI studies were obtained in each patient, and Data were compared Among groups. **Results** Tissue Doppler imaging showed that peak early diastolic wall motion velocity (Em), Peak late diastolic wall motion velocity (Am), peak systolic wall motion velocity (Sm) and early diastolic time (Tem) decreased significantly in group D compared to B and C. There was not significant difference between group B and C. **Conclusions** Echocardiography especially Tissue Doppler imaging is an effective and sensitive technique for the detection of acute rejection with grade  $\geq$  II after cardiac transplantation.

**Key words:** Echocardiography, Tissue Doppler imaging, Heart transplantation, Acute rejection

心脏移植 (heart transplantation, HT) 是治疗各种终末期心脏病的有效手段。全世界平均每年约有 4 000 例患者行心脏移植手术。国内各大心脏中心也成功地开展了心脏移植手术。但急性排异反应 (acute rejection, AR) 的出现和严重程度仍是影响术后移植心脏存活率的重要因素, 同时也是 HT 术后最主要的并发症和致死原因。但早期 AR 为可逆阶段, 如能在 AR 早期阶段准确地做出诊断并行抗排异反应治疗, 能明显减低术后病死率, 恢复移植心脏的功能, 本研究拟探讨超声心动图组织多普勒成像技术 (tissue Doppler imaging, TDI) 在监测 AR 方面的可行性、有效性。

### 资料与方法

#### 1. 研究对象

作者单位: 100029 北京市, 首都医科大学附属北京安贞医院超声诊断科

通讯作者: 何怡华 E-mail: yihua\_he@yahoo.cn

选取 25 例 HT 患者 (18~49 岁), 平均 (35.8 $\pm$ 10.2) 岁, 男性 20 例, 女性 5 例, 共进行了 30 例次心内膜穿刺活检 (endomyocardial biopsies, EMB), 同时行超声心动图检查。根据 EMBs 结果将研究对象分为 3 组: 0 级为 B 组, I 级为 C 组,  $\geq$  II 级为 D 组; 设 30 例志愿者为 [A 组 (20~44 岁), 平均 (32.5 $\pm$ 9.3) 岁], 男性 17 例, 女性 13 例。

#### 2. 仪器与方法

美国 GE 公司生产的 Vivid 7 彩色多普勒超声诊断仪, 探头频率 3.5~5.0 MHz。

共 14 例心脏移植术后 2 周内至少进行了 1 次超声心动图引导下 EMB, 2 周后超声心动图或临床症状怀疑有 AR 发生时再次进行超声心动图引导下 EMB, 超声心动图检查时间与活检时间相差不超过 12 h。患者取左侧卧位, 行常规超声心动图检查, 在组织多普勒模式下, 于心尖四腔心、两腔心及心尖左室长轴切面存储连续 3 个心动周期心脏活动。

测量指标包括常规超声心动图测量左室舒张末期

及收缩末期内径,左室质量,二尖瓣舒张早期 E 峰及舒张晚期 A 峰,室间隔与左室后壁厚度,二尖瓣压力减半时间,左室等容舒张时间,左室射血分数及心率。

DTI 模式下于左室心尖长轴切面取样容积置于左室后壁瓣环处测量:舒张早期峰 (peak early diastolic wall motion velocity, Em),舒张晚期峰 (peak late diastolic wall motion velocity, Am),收缩期峰 (peak systolic wall motion velocity, Sm),舒张早期时间即主动脉瓣关闭至舒张期 Em 峰值流速的时间 (early diastolic time, Tem),收缩早期时间即二尖瓣关闭至收缩期 Sm 峰值流速的时间 (early systolic time, Tsm)。

### 3. 统计学方法

采用 SPSS 16.0 统计分析软件,所有数据均以采用  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用单因素方差分析,  $P < 0.05$  为有统计学意义。

## 结 果

### 1. 据 1990 年 ISHLT AR 标准,30 例次 EMBs 结果

如下:0 级 12 例次为 B 组,Ⅰa-Ⅰb 级 10 例次为 C 组,≥Ⅱa 级 8 例次为 D 组 (其中Ⅱa 级 2 例次,Ⅱb 级 2 例次,Ⅲa 级 3 例次,Ⅲb 级 1 例次)。

### 2. AR 时常规超声心动图测量参数的变化敏感性低

与正常对照组相比,所有 HT 患者的心率及左心室质量均明显增加 ( $P < 0.05$ )。排异反应为 0 级的 B 组与 I 级的 C 组各数值均无明显差异。当排异反应 ≥Ⅱa 级时即 D 组患者的室间隔厚度、左室后壁厚度、左室质量及 E 峰增加;而左心室等容舒张时间、压力减半时间减低 ( $P < 0.05$ ),见表 1,2。

### 3. AR 时组织多普勒超声心动图测量参数为早期敏感性指标

与正常对照组 A 组相比,HT 患者除排异反应为 I 级的 C 组中 Em 峰及 Sm 峰变化不明显外,余各参数均明显降低 ( $P < 0.05$ )。B 组与 C 组比较:数值变化不具统计学意义。D 组与 B 组、C 组比较:Em 峰、Sm 峰、舒张早期时间 Tem 减低具统计学意义 ( $P < 0.05$ ),见表 3。

表 1 常规超声心动图测量各参数 A、B、C、D 各组间比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	HR (次/min)	LVIDd (mm)	LVIDs (mm)	EF (%)	LVM (g)	IVRT (ms)
A	69.63±9.19	48.15±2.96	31.06±2.87	64.90±4.70	130.19±21.4	87.76±16.33
B	96.16±14.59*	31.29±5.28	46.55±5.03	59.21±8.22*	143.62±26.77*	88.69±25.66
C	94.40±9.43*	45.30±4.66	30.35±5.39	61.49±9.52	151.62±37.42*	79.68±25.96
D	92.87±9.20*	47.37±3.35	28.81±3.08	69.57±5.32	207.92±34.79***	62.99±22.10***

注:与 A 组相比,\* $P < 0.05$ ,与 B 组相比,\* $P < 0.05$ ,与 C 组相比,\* $P < 0.05$ 。HR:心率;LVIDd:左心室舒张末期内径;LVIDs:左心室收缩末期内径;EF:射血分数;LVM:左心室质量;IVRT:等容舒张时间

表 2 常规超声心动图测量各参数 A、B、C、D 各组间比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	IVST (mm)	LVPWT (mm)	E (cm/s)	A (cm/s)	PHT (ms)
A	8.39±1.07	7.78±0.93	96.27±18.14	58.93±8.27	61.90±15.68
B	9.40±0.77*	9.09±1.02*	83.03±17.46*	38.77±6.13*	50.63±15.24*
C	9.14±3.10	9.02±3.12*	85.84±15.85*	48.9±12.70*	37.29±20.36**
D	11.72±0.96***	11.52±1.65***	105.68±19.26***	40.14±13.21*	37.36±9.88***

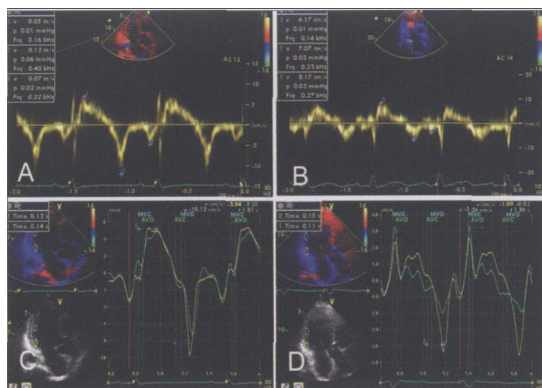
注:与 A 组相比,\* $P < 0.05$ ,与 B 组相比,\* $P < 0.05$ ,与 C 组相比,\* $P < 0.05$ 。IVST:室间隔厚度;LVPWT:左心室后壁厚度;E:二尖瓣舒张早期峰值速度;A:二尖瓣舒张晚期峰值速度;PHT:压力减半时间

表 3 组织多普勒超声心动图测量各参数 A、B、C、D 各组间比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	Em (cm/s)	Am (cm/s)	Sm (cm/s)	Tem (ms)	Tsm (ms)
A	14.37±3.06	8.54±1.84	9.26±1.70	131.00±32.09	120.66±23.6
B	9.97±2.73*	4.78±1.92*	7.36±2.08*	98.33±22.08*	100.83±20.65*
C	11.54±3.27	6.08±2.39*	8.19±2.53	106.00±12.64*	102.60±18.99*
D	6.85±1.17***	5.22±2.20*	5.61±0.75***	88.75±12.74*	87.37±18.22***

注:与 A 组相比,\* $P < 0.05$ ,与 B 组相比,\* $P < 0.05$ ,与 C 组相比,\* $P < 0.05$ 。Em:二尖瓣舒张早期运动峰值速度;Am:二尖瓣舒张晚期运动峰值速度;Sm:二尖瓣收缩期运动峰值速度;Tem:二尖瓣舒张早期时间 (自主动脉瓣关闭至二尖瓣舒张早期峰值速度时间);Tsm:二尖瓣收缩早期时间 (自二尖瓣关闭至二尖瓣收缩期运动峰值速度时间)

而当 Em 取截断值 8.38 cm/s 时, 检出  $\geq$  II a 级 AR 的敏感度 81.8%, 特异度 87.5%, 阴性预测值 93.87%, 阳性预测值 63.63%; 而当 Sm 取截断值 6.5 cm/s 时, 检出  $\geq$  II a 级 AR 的敏感度 80%, 特异度 87.5%, 阴性预测值 58.33%, 阳性预测值 94.11%。图 1 所示为 1 例正常人与排异反应为 III 级的心脏移植患者的组织多普勒超声心动图测量参数。



A: 正常人二尖瓣环运动频谱; B: 排异反应为 III 级的心脏移植患者二尖瓣环运动频谱; C: 正常人组织多普勒曲线 Tem、Tsm 测量; D: 排异反应为 III 级的心脏移植患者组织多普勒曲线 Tem、Tsm 测量

图 1 正常对照组与排异反应为 III 级的心脏移植患者的组织多普勒超声心动图测量参数比较图

## 讨 论

AR 是 HT 术后最主要的并发症和致死原因。如在排异反应的早期给予治疗, 可以逆转预后。作为早期诊断排异的金标准 EMB 创伤大, 易发生严重的并发症, 费用昂贵<sup>[1]</sup>, 国内的心脏中心很难做到规律监测, 以致患者常处于高风险状态; 因此急需一种有效且无创的检查方法来早期检测排异反应。基于 AR 的病理表现早期主要是移植心脏局灶性心肌发生病理改变, 从而引起心肌的收缩及舒张功能障碍<sup>[2]</sup>, 而超声心动图组织多普勒这一技术能敏感检测出局部心肌的运动及功能变化, 理论上讲通过局部心肌功能的变化能监测 AR。

### 1. AR 时常规超声心动图测量参数的变化及意义

早期研究认为发生 AR 时室壁增厚, 心肌质量增加, 左室舒张功能受损, 等容舒张时间及二尖瓣压力减半时间缩短, 左室收缩功能减低。但 Dodd 等<sup>[3]</sup>研究表明常规超声心动图对 AR 的敏感性低, 从病理生理学角度看, 室壁厚度及左心室质量增加主要是与心肌细胞水肿有关, 但实际上是 AR 晚期的表现。本研究也认为二尖瓣口的血流对 AR 的检出并不具敏感性。

发生 AR 的心肌受损会引起心肌细胞的收缩功能障碍, 左心室的收缩功能受损, 但常规超声心动图检测的 EF 值是左心室的整体收缩, 发生 AR 经常是局部的心肌受损, 所以对左心室整体收缩功能不一定造成明显影响, 而当受损心肌面积较大时即排异反应已经累及大部分心肌时, 常规超声能检测到左室整体收缩功能降低, 但这个阶段将是各种临床治疗手段无法逆转的病理过程, 其预后很差。因此常规超声心动图监测 AR 的敏感性低, 临床上需要一种在 AR 早期即能敏感地检测出相关指标的方法。

### 2. AR 时组织多普勒超声心动图测量参数的变化及意义

组织多普勒可直接从心肌组织的舒缩活动中提取多普勒频移信号, 组织多普勒可以定位于局部心肌, 定量测量局部心肌的收缩、舒张功能, 所以组织多普勒超声心动图能早期发现舒张功能<sup>[4-5]</sup>及收缩功能<sup>[6-7]</sup>异常及早检测 AR。

在发生 AR 时, 可以应用 TDI 测量二尖瓣环水平收缩期速度 Sm、舒张早期 Em 与舒张晚期 Am 速度及 Em/Am 值、Tem、Tsm, 通过对比观察这些数值的变化特征来检测 AR<sup>[8]</sup>。本研究结果显示 Em、Am、Tem、Sm、Tsm 在心脏移植患者均较正常对照组减低 ( $P < 0.05$ ), 考虑可能与手术创伤及应用免疫抑制药物有关。B 组 (排异 0 级) 与 C 组 (排异 I 级) 之间所测数值没有明显差异, 这与临床的治疗策略相符合, 因为只有当排异反为 II 级或 II 级以上时才需要抗排异反应药物治疗, 在排异反应为 I 级时不需要抗排异治疗。但 C 组数值与 B 组比较虽然没有统计学差异, 可是数值偏高, 分析有以下原因: (1) 进行 EMBs 的时间不统一, B 组患者中有 8 例次于术后 22 d 内行 EMBs 检查; 而 C 组中有 6 例 EMBs 大于 1 个月。B 组患者离手术日期较近, 受手术急性创伤影响, 室壁运动速度会减低, 所以数值偏低。(2) 病理取材可能没有取到真正发生排异反应的心肌, 或没有真实反映排异反应的程度。(3) 个别病例数值偏高, 带动整组数值偏高。

而在排异反应为 II 级或 II 级以上的 D 组, Em、Sm、Tsm 明显减少, 与 Dandel 等<sup>[9]</sup>的研究结果相符。当二尖瓣环舒张早期峰值流速 Em 减低取截断值 8.38 cm/s 时, 阴性预测值 93.87%, 阳性预测值 63.63%, 即 Em 在排他性诊断 AR 方面诊断价值较高, 可以减少 EMBs 次数。二尖瓣环收缩期 Sm 减低取截断值 6.5 cm/s 时, 提示发生为 II 级或 II 级以上时 AR 的阳性预测值 94.11%。即出现 Sm 减低时, 应高度怀疑 AR, 进行 EMB 检查。但 Tem 随排异反应分级的加重而缩短, 与 Dandel 等<sup>[9]</sup>的研究不符,

分析可能与系列因素有关：(1) 测量  $T_{em}$  的方法不一样，笔者是用 M 型测量从主动脉瓣关闭至 Em 峰值流速的时间间期；Dandel 等根据心音图，测量第二心音开始至 Em 峰值流速的时间。(2) 对所测量参数未进行心率校正，移植心脏的去神经化使心脏缺乏自主调节，心率可能会变快。

## 结 论

超声心动图的组织多普勒成像技术是一种无创、可重复、经济、定量可观的检测左室心肌收缩与舒张功能的方法，从而能早期检测为 II 级或 II 级以上的急性排异反应，减少 EMBs 次数，降低并发症并能减轻患者的经济负担。该方法可为选择临床治疗方案提供确切依据。

## 参考文献

- [1] Pieper GM, Shah A, Harmann L. Speckle-tracking 2-dimensional strain echocardiography: a new noninvasive imaging tool to evaluate acute rejection in cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant*, 2010, 29(9):1039-1046.
- [2] Sato T, Kato TS, Kamamura K. Utility of left ventricular systolic torsion derived from 2-dimensional speckle-tracking echocardiography in monitoring acute cellular rejection in heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*, 2011, 30(5):536-543.
- [3] Dodd DA, Brady LD, Carden KA, et al. Pattern of echocardiographic abnormalities with acute cardiac allograft rejection in adults: correlation with endomyocardial biopsy. *J Heart Lung Transplant*, 1993, 12(6 pt 1):1009-1017.
- [4] Thorn EM, de Filippi CR. Echocardiography in the cardiac transplant recipient. *Heart Failure Clinics*, 2007, 3(1):51-67.
- [5] Koyama J, Ray-Sequin PA, Falk RH, et al. Longitudinal myocardial function assessed by tissue velocity, strain, and strain rate tissue Doppler echocardiography in patients with AL (primary) cardiac amyloidosis. *Circulation*, 2003, 107 (19):2446-2452.
- [6] Weidemann F, Breunig F, Beer M, et al. Improvement of cardiac function during enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: a prospective strain rate imaging study. *Circulation*, 2003, 108(11):1299-1301.
- [7] Weidemann F, Eyskens B, Mertens L, et al. Quantification of regional right and left ventricular function by ultrasonic strain rate and strain indexes in Friedreich's ataxia. *Am J Cardiol*, 2003, 91 (5):622-626.
- [8] 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. *Eur J Echocardiography*, 2007, 8(3):213-221.
- [9] Dandel M, Hummel M, Müller J, et al. Reliability of tissue Doppler wall motion monitoring after heart transplantation for replacement of invasive routine screenings by optimally timed cardiac biopsies and catheterizations. *Circumferential*, 2001, 104(12):184-191.

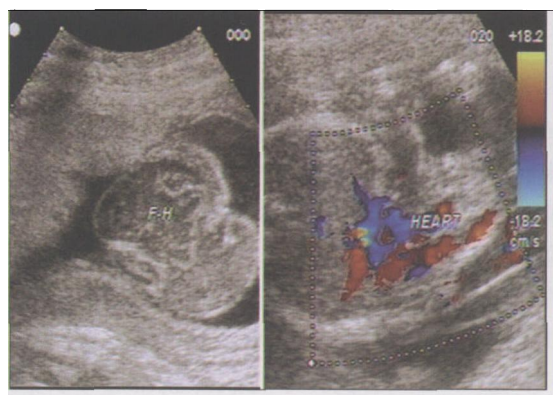
(2011-09-01 收稿, 2011-10-25 修回)

## 超声诊断胎儿露脑畸形并胸壁缺损畸形 1 例

蒋泽波 邓建国 李妮君

患者女，37 岁。孕 1 产 0，孕 20 周，常规超声检查：股骨长 3.1 cm，腹围 15.7 cm，胎盘前壁，0 级。胎心率 144 次/min。未见胎儿颅脑部高回声颅骨环，但见有约 4.3 cm×3.0 cm×3.3 cm 的不规则团状回声浮动，似脑组织回声，浸泡于羊水中，其内结构紊乱（图 1 左）。胎儿胸部横切面及纵切面见胸壁回声缺损，心脏部分外露，在羊水中搏动（图 1 右）。超声诊断：(1) 单活胎，中期妊娠；(2) 胎儿露脑畸形并胸壁缺损畸形。引产后证实超声所见。

**讨论** 正常情况下约妊娠 10 周时完成颅骨钙化。如果这一过程发生障碍，不能形成颅骨，便可出现露脑畸形。典型的露脑畸形并胸壁缺损较少见。超声检查可对该病做出明确诊断。



E·F：胎头，HEART：心脏外露

图左：露脑畸形，图右：胸壁缺损

图 1 胎儿露脑畸形合并胸壁缺损声像图

(2012-03-28 收稿)