

- 11 Hii JT, Wyse-DG, Gillis AM, et al. Precordial QT interval dispersion as a marker of torsade de pointes. Disparate effects of class Ia antiarrhythmic drugs and amiodarone. *Circulation*, 1992, 86(5):1376
- 12 Paoloni P, Ciliberti D, Blasi N, et al. Iatrogenic torsade de pointes induced by thioridazine. *Minerva Cardioangiol*, 1992, 40(6):245
- 13 Metzger E, Friedman R. Prolongation of the corrected QT and torsades de pointes cardiac arrhythmia associated with intravenous haloperidol in the medically ill. *J Clin Psychopharmacol*, 1993, 13(2):128
- 14 Roden DM. Torsade de pointes. *Clin Cardiol*, 1993, 16(9):583
- 15 Braadland H. Torsades de pointes heart arrhythmia caused by terodiline. *Tidsskr Nor Lægeforen*, 1992, 112(2):197
- 16 Rao KA, Adlakha A, Verma Ansil B, et al. Torsade de pointes ventricular tachycardia associated with overdose of as temizole. *Mayo Clin Proc*, 1994, 69(6):589
- 17 Engström MB, Coodley G, Magnusson AR. Torsade de pointes after inhaled pentamidine. *Ann Emerg Med*, 1992, 21(11):1403
- 18 Harrington GR, Eroelich EG. Adenosine-induced torsade de pointes. *Chest*, 1993, 103(4):1299
- 19 Quek DK, H'ng PK. Torsade de pointes and sudden death associated with diabetic autonomic diarrhoea a case report. *Singapore Med J*, 1993, 34(3):266
- 20 Morgado MJ, Marques A, Areias E, et al. Acute alcoholic hepatitis complicated by cardiac arrhythmia. Alcohol, hepatitis, hypomagnesemia, torsade de pointes, corticotherapy. *Acta Med Port*, 1994, 7(3):171
- 21 Banai S, Tzivoni D. Drug therapy for torsade de pointes. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 1993, 4(2):206
- 22 Kurita T, Ohe T, Marui N, et al. Bradycardia-induced abnormal QT prolongation in patients with complete atrioventricular block with torsades de pointes. *Am J Cardiol*, 1992, 69(6):628
- 23 Soffer J, Dreifus LS, Michelson EL, et al. Polymorphous ventricular tachycardia associated with normal and long Q-T intervals. *Am J Cardiol*, 1982, 49(8):2021
- 24 Habbab MA, Elsherif N. TU alternans, long QTU, and torsade de pointes, clinical and experimental observations. *PACE Pacing Clin Electrophysiol*, 1992, 15(6):916
- 25 Takahashi N, Ito M, Inoue T, et al. Torsades de pointes associated with acquired long QT syndrome; observation of 7 cases. *J Cardiol*, 1993, 23(1):99
- 26 Leenhardt A, Glaser E, Burguerra M, et al. Short coupled variant of torsade de pointes. A new electrocardiographic entity in the spectrum of inopathic ventricular tachyarrhythmias. *Circulation*, 1994, 89(1):206
- 27 Eggeling T, Osterhues HH, Hoehner M, et al. Value of Holter monitoring in patients with the long QT syndrome. *Cardiology*, 1992, 81(2-3):107
- 28 Barth H. A typical form of long-QT syndrome a case report. *Klin Padiatr*, 1992, 204(6):422
- 29 Pfeiffer D, Fiefring H, Warnk H, et al. Treatment of tachyarrhythmias in a patient with the long QT syndrome by autotransplantation of the heart and sinus node-triggered atrial pacing. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1992, 104(2):491
- 30 Kurita T, Ohe T, Shimizu W, et al. Early afterdepolarization in a patient with complete atrioventricular block and torsade de pointes. *PACE Pacing Clin Electrophysiol*, 1993, 16(1 Pt 1):33

心血管超声技术在心脏移植病人中的应用及进展

中国医学科学院心血管病研究所 樊朝美 沈建秀^① 综述 刘汉英 陶寿洪 审核

心脏移植(Heart Transplantation, HT)是难治性心力衰竭及心衰终末期的有效治疗方式,随着免疫抑制剂的改进,心脏移植病人的1年生存率已升至80%~90%,5年生存率达70%,在美国每年进行HT的人数已近1 800例^[1]。HT后的排斥反应是导致手术失败的最主要原因,而环孢霉素的应用已使HT后的排斥反应得以明显改善,迄今为止,心内膜心肌活检术(Endomyocardial Biopsy, EMB)仍然是监测心脏排斥反应的金指标^[2]。然而定期的EMB除有一定的危险性且影响病人的生活质量外,所需设备也未普及,而常规间隔3个月一次的EMB,常可延误作出急性心脏排斥反应的诊断,因此有必要发展一种与EMB相结合的无创评价心脏

排斥反应的方法。超声心动图技术的不断发展已使无创评价HT后心脏排斥反应成为现实。目前,超声技术在评价HT过程中起着愈来愈重要的作用,下面就各种超声技术在HT病人中的应用及进展作一综述。

1 M型超声技术

可对近、远期HT后病人的心室壁厚度、心肌收缩性及心肌质量作出准确的测量。Dawkin等^[3]利用M型超声结合心音图检查与由EMB证实为急性心脏排斥反应的20例病人进行对照研究,发现左室等容舒张期(IVRT)是反应心脏排斥反应的敏感和特异指标,急性排斥期IVRT由 $78 \pm 12\text{ms}$ 减至 $57 \pm 9\text{ms}$ ($P < 0.001$),提示心脏移植后急性排斥反应及心室舒张功能损害表现为IVRT

^① 北京友谊医院

的缩短。Sagar 等^[4]利用 M 型心动图法计算左心室质量变化, [左室质量 = $1.055 \times (\text{左室舒张期末内径} + \text{舒张期末室间隔厚度} + \text{舒张期末左室后壁厚度})^3 - (\text{左室舒张期末内径})^3$], 发现急性排斥反应时, 心肌质量明显高于非排斥反应期, 并认为这可能与免疫排斥反应时心肌细胞水肿有关。然而, Dawkin 等的研究并不支持上述结果, 多数研究表明, 心脏移植早期左室质量均有轻度的增加, 这可能与手术期间心肌缺血造成细胞水肿有关。

2 二维超声心动图

业已证明二维超声心动图(2DE)不仅是评价 HT 患者左室容量、质量及室壁应力的有效方法^[5], 亦是定性、定量诊断 HT 后心包积液量的可靠方法^[2,6]。Tischler 等^[7]利用 2DE 对 22 例由 EMB 证实无排斥反应的 HT 患者分别进行 1 个月、1 年及 4 年的随访, 并与 10 例正常人进行对照研究, 结果表明心脏移植 4 年后左室收缩期末容量(LVESV)明显高于正常对照组及 HT 1 个月后的对照组(LVESV 由 1 个月后对照组 $42 \pm 10\text{ml}$ 增至 4 年后的 $51 \pm 14\text{ml}$, $P < 0.05$), 4 年后左室舒张末期容量(LVEDV)亦明显高于正常对照组(由移植初期的 $103 \pm 28\text{ml}$ 增至 $112 \pm 27\text{ml}$, $P < 0.05$), 但左室质量(LVmass)及左室射血分数(LVEF)无显著变化($P > 0.05$)。

心脏移植术后早期常可出现少量的心包积液, 有人统计至少有 56% 的 HT 患者在术后早期出现中等量的心包积液, 这种心包积液很少引起心包堵塞, 并非是心脏排斥反应的结果, 可能与心包出血有关^[8], 2DE 则可对积液出现的时间、速度及积液量进行动态观察并作出准确的评价。HT 后迅速出现大量心包积液常提示急性心脏排斥反应并可严重影响左室功能, 利用 2DE 对 HT 患者的心包积液量进行定期的随访观察, 有助于早期发现急性排斥反应, 及时指导临床医生调整免疫抑制剂的用量。

3 多普勒超声心动图

舒张功能障碍可能是急性心脏排斥反应的唯一早期表现, 排斥反应发生时由于心肌组织水肿、僵硬而限制了心肌的舒张, 舒张功能的减低亦可能与排斥反应发生时释放抑制心肌的淋巴因子有关, 许多研究结果表明^[2-4,9], 利用脉冲波多普勒超声技术测定 HT 后左室舒张功能指标对早期发现急性排斥反应、合理指导免疫抑制剂用量, 适当延长心肌活检周期, 改善病人生活质量等方面十分有益。

业已发现三项多普勒超声血流参数 IVRT、二尖瓣舒张早期压差减半时间(PHT)及二尖瓣前向峰值血流速度(M1), 在半定量评价心肌舒张功能时很有帮助。有人^[10]将心肌排斥反应病变严重程度分为 4 级, 1 级: 无心肌排斥反应征象; 2 级(轻度排斥反应): 除心肌细胞浸润征象外无其它病理改变; 3 级(中度排斥反应): 心肌细胞浸润、坏死; 4 级(重度排斥反应): 心肌细胞浸润、坏死及出血。Valantine 等^[2]的研究结果表明多普勒超声测定的上述参数与病理分级有良好的相关关系, 在对 22 例 24 小时内经 EMB 证实为心肌排斥反应病人进行多普勒超声的对照研究发现, IVRT 及 PHT 明显缩短, 心脏排斥反应越重, IVRT、PHT 越短, M1 越高, IVRT 由无排斥反应时的 $83.1 \pm 14.3\text{ms}$ 减至 $67.1 \pm 9.6\text{ms}$ (轻度排斥反应) 及 $57 \pm 12.2\text{ms}$ (中度排斥反应), PHT 则由无排斥反应时的 $75 \pm 11.8\text{ms}$ 减至 $64 \pm 10.2\text{ms}$ (轻度排斥反应) 及 $59 \pm 8.7\text{ms}$ (中度排斥反应), 而主动脉前向峰值血流速度及 LVEF 并无变化, 上述结果表明左室舒张功能异常可以是急性排斥反应的主要表现, 利用脉冲波多普勒技术测定左室 IVRT、PHT 是早期检出急性心脏排斥反应的可靠、简便方法。

有人^[10]认为急性心脏排斥反应时 IVRT 缩短及 M1 增高是由于肺小动脉压增加, 二尖瓣提前开放所致, 而 PHT 的缩短则与排斥反应时弥漫性心肌细胞浸润及坏死导致心

肌顺应性减低有关。而无心脏排斥反应时 IVRT 及 PHT 的延长可能与病人在接受心脏移植手术时心肌缺血导致心肌细胞肥厚和纤维化及使用环孢霉素治疗后产生继发性高血压引起左室舒张功能受损有关^[11,12]。移植心脏的肥厚和纤维化严重程度与手术时缺血持续时间明显相关^[2]。Desruennes 等^[13]利用脉冲多普勒技术对 25 例在 24 小时内经 EMB 证实为急性心脏排斥反应者进行对照研究发现,当以免疫抑制剂环孢霉素治疗急性排斥反应后,IVRT 及 PHT 均由治疗前的明显缩短,逐渐恢复至对照前水平。有人^[14]提出 IVRT 和 PHT 较对照研究结果减少 15% 或 M1 较对照前增加 20% 均提示可能出现急性心脏排斥反应。亦有人^[13]将 PHT 较对照前减少 20% 作为诊断急性排斥反应的指标,其敏感性为 88%,特异性 87%,阳性预测值为 85%。由于各家使用测量 IVRT 的方法不一,故可能存在一定的变异^[14,15],所以在心脏移植早期应作对照性多普勒超声检查,并与定期的随访结果加以对比,有助于及时发现心脏排斥反应。

多普勒超声评价舒张功能时存在的问题:(1)技术问题:约有 10% 的病人由于 HT 后的机械通气,难以左侧卧位,胸部绷带及引流管而难以获得满意的多普勒频谱;(2)在心动过速或房性心律失常时由于舒张期缩短,使其难以区别 E 波及 A 波,这种情况下仍可准确分辨 IVRT;(3)心脏移植者的自体心房收缩(如心房扑动)常可干扰二尖瓣口血流,影响参数的准确测量;(4)约有 15% 的 HT 患者,由多普勒测定的心脏舒张功能参数呈反向变化,研究结果表明此类病人多存在心脏传导组织病变,因而可影响对心脏排斥反应的评价,故有人建议^[14],任何舒张功能参数较对照研究变化超过 25% 时,均应作密切的超声随访,异常舒张功能参数如持续存在时,应及时进行心肌活检;(5)部分心脏排斥反应者仅出现收缩功能异常,对不伴舒张功能异常的收缩功能明显减退者应警惕发生心

脏排斥反应并及时进行 EMB。

4 经食管超声技术

与经胸超声技术比较经食管超声心动图(TEE)可提供高分辨率的供体心脏影像,并可清晰观察心房的非同步收缩,受体及供体心房间隔不同厚度、假性房间隔瘤及心房的“雪人”样形态,Angerman 等^[16]对 20 例 HT 患者进行 TEE 及经胸超声对照检查,发现 TEE 在检出 HT 病人心房内自发性回声及心房内血栓方面明显优于经胸超声技术,这一检查结果有助于临床上正确选择抗凝药物治疗剂量。此外由 TEE 技术观察到小的心房游离壁活动性结构(Mobile structure)、右侧心房间隔缝线及假性房间隔瘤的临床意义仍未明确。

5 血管内超声技术

心脏移植后供体冠状动脉硬化的进程是影响病人生存期的主要因素。组织病理学已证明,冠状动脉造影检查对早期检出冠状动脉粥样硬化并不敏感,血管内超声技术为早期发现心脏移植后冠脉管壁形态异常提供了有力帮助,Pinto 等^[17]利用 30MHz 血管内探头对 60 例 HT 重症病人进行常规检查,发现全部病人均有不同程度的冠脉病变。在 42 例经冠脉造影结果显示正常的 HT 病人中血管内超声技术证实 21 例有中、重度的血管内膜增厚。Goar 等^[18]对 80 例心脏移植 2 周至 13 年后的病人进行常规血管内超声检查,此检查对移植 1 年后血管造影未发现病变者均能检出不同程度的血管内膜增厚。血管内超声技术是早期发现冠脉病变,准确提供病变血管的形态学改变及观察冠脉硬化进展情况的可靠方法^[19],这一技术在估价 HT 病人预后方面亦是有帮助的。

6 超声组织定征技术

有人^[17]利用超声组织定征技术对心脏移植模型进行研究,发现心脏移植三天后心肌组织回声明显增强,这一变化与组织水肿有关而与排斥反应无关。Wear 等^[20]利用上述技术对犬的异位心脏移植模型研究表明,

在严重排斥反应时,心肌组织最大/最小平均灰阶水平比值明显减小,而在正常无排斥反应时,心肌组织平均灰阶水平在心动周期中发生改变,即舒张期末灰阶最强,收缩期末最弱。心肌缺血时,灰阶强度明显减低,Stempfle 等^[21]亦发现,心脏移植犬在发生急性排斥反应并接受免疫抑制治疗期间,舒张期末室壁灰阶强度较未发生排斥反应时明显增强,并随着排斥反应程度的加重而进一步增强。在经免疫抑制剂控制排斥反应后,心肌灰阶水平并不恢复至对照前水平,排斥反应复发时灰阶水平进一步增加。虽然超声组织定征技术仍在动物实验研究阶段,但它对评价心脏排斥反应提供了有意义的帮助。

7 超声引导下心内膜心肌活检

超声引导下的心内膜心肌活检不仅明显的缩短了 X 线下透视及放射暴露的时间,还可同时观察心脏功能。Pierard 等^[22]报导了 22 例经超声剑突下及心尖四腔心切面引导下的 EMB,成功率为 100%,且无 1 例出现并发症。有人报告超声引导下的 EMB 非成功率仅为 0.9%~9%^[23-25]。Strachovsky 等^[23]发现 EMB 时透视下约 20%的心肌活检钳头部被放置在心尖或右室游离壁等不宜部位。这种情况常发生在活检钳头张开时,而后前位 X 线透视下观察活检钳并不理想,1 例病人在 EMB 后发生室间隔穿孔,X 线透视均未能发现穿孔而由超声检出。Miller 等^[24]进行了 910 例(4 700 次取样)的 EMB,发现利用 Storz 活检钳可在超声引导下进行床旁活检,四腔心切面是超声引导下监测 EMB 的最佳切面,这种活检无需 X 线设备辅助。上述切面下可满意地观察活检钳爪部张开时的状态,且无明显的并发症。最近的研究结果表明,超声引导下的 EMB 可能会引起潜在的肺血栓形成,但其临床意义仍不明确。

总之,随着心血管超声诊断技术的不断发展和完善,这一技术在心脏移植领域中的应用必将会不断增加。

参考文献

- Hauptman PJ, Gass A, Goldman ME. The role of echocardiography in the heart transplantation. *J Am Soc Echo*, 1993, 6: 496
- Valantine HA, Fowler MB, Hunt SA, et al. Changes in Doppler echocardiographic indexes of left ventricular function as potential markers of acute cardiac rejection. *Circulation*, 1987, 76 (Suppl V), V-86
- Dawkin KD, Oldershaw PJ, Billingham ME, et al. Noninvasive assessment of cardiac allograft rejection. *Transplant Proc*, 1985, 17: 215
- Sagar KB, Hastillo A, Wolfgang TC, et al. Left ventricular mass by M-mode echocardiography in cardiac transplant patients with acute rejection. *Circulation*, 1981, 64 (Suppl I), I-216
- Antunes ML, Spotnitz MH, Clark MB, et al. Long-term function of human cardiac allografts assessed by two-dimensional echocardiography. *J Thorac Cardiovas Surg*, 1989, 98: 275
- Valantine HA, Hunt SA, Gibbons R, et al. Increasing pericardial effusion in cardiac transplant recipients. *Circulation*, 1989, 79: 603
- Tiachler MD, Lee RT, Plappert, et al. Serial assessment of left ventricular function and mass after orthotopic heart transplantation, a 4-year longitudinal study. *J Am Coll Cardiol*, 1992, 19: 60
- Weitzman LB, Tinker WP, Kronzon I, et al. Incidence and natural history of pericardial effusion after cardiac surgery—an echocardiographic study. *Circulation*, 1984, 69: 506
- Imakita M, Talazar H, Masek M, et al. Myocyte hypertrophy in the transplanted heart: a morphometric analysis. *Transplantation*, 1987, 43: 839
- Dawkins KD, Oldhae PJ, Billingham ME, et al. Changes in diastolic function as a noninvasive marker of cardiac allograft rejection. *Heart Transplant*, 1984, 3: 286
- Chen W, Gibson D. Relation of isovolumic relaxation to left ventricular wall movement in man. *Br Heart J*, 1979, 42: 461
- Gibson DG, Traill TA, Hall RJC, et al. Echocardiographic features of secondary left ventricular hypertrophy. *Br Heart J*, 1979, 41: 54
- Dearuennes M, Corcos T, Cabrol A, et al. Doppler echocardiography for the diagnosis of acute cardiac allograft rejection. *J Am Coll Cardiol*, 1988, 12: 63
- Gibbons RS. Doppler echocardiography for rejection surveillance in the cardiac allograft recipient. *J Am Soc Echo*, 1991, 4: 97
- Valantine HA, Hatle LK, Appleton CP, et al. Variability of Doppler echocardiographic indexes of left ventricular filling in transplant recipients and in normal subjects. *J Am Soc Echo*, 1990, 3: 276
- Angerman CE, Spes CH, Tammen A, et al. Anatomic characteristics and valvular function of the transplanted heart; transthoracic and transesophageal echocardiographic findings. *J Heart Lung Transplant*, 1990, 9: 331
- Pinto FJ, St. Goar FG, Valantine HA, et al. Assessment of transplant coronary artery disease by intracoronary ultrasound (Abstract). *Circulation*, 1991, 84 (Suppl I), 353
- St. Goar FG, Pinto JF, Alderman EL, et al. Intravascular ultrasound in cardiac transplant recipients. *Circulation*, 1992, 85: 979
- Chandrasekaran K, Basal RC, Greenleaf JF, et al. Early recognition of heart transplantation rejection by backscatter analysis from serial 2D echos in a heterotopic transplant model. *J Heart Lung Transplant*, 1987, 6: 1
- Wear KA, Schnittger I, Director BA, et al. Ultrasonic characterization of acute cardiac rejection from temporal evolution of echocardiograms. *J Heart Lung Transplant*, 1986, 5: 425
- Stempfle HU, Kraml P, Angermann CE, et al. Quantitative echocardiographic tissue characterization identifies acute rejection after cardiac transplantation (Abstract). *Circulation*, 1990, 82 (Suppl-1), 16

- 22 Pierard L, EL Allaf D, D'Orio V, et al. Two-dimensional echocardiographic guiding of endomyocardial biopsy. *Chest*, 1984, 85, 759
- 23 Stachovsky G, Zedlis SM, Katz S, et al. Two-dimensional echocardiographic monitoring of percutaneous endomyocardial biopsy. *J Am Coll Cardiol*, 1985, 6, 609
- 24 Miller LW, Labovitz AJ, McBride LA, et al. Echocardiography-guided endomyocardial biopsy. A 5-year experience. *Circulation*, 1988, 78(suppl-1), 99
- 25 Ragni T, Martinelli L, Goggi C, et al. Echo-controlled endomyocardial biopsy. *J Heart Lung Transplant*, 1990, 9, 538

N-终端心房利钠肽激素原与心功能

海南省人民医院心内科 苏哲坦 综述

目前的研究表明心脏分泌脑利钠肽(BNP)和心房利钠肽(ANP)两个激素系统。前者主要在心室合成,心室扩张和容量负荷过重时分泌增加,主要与心室功能有关。故有心室激素之称^[1-3]。后者主要在心房合成,在心房压力、容量负荷过重时释放增加。其中包括 C-终端心房利钠肽激素原(C-proANP)、亦称心房利钠肽或心钠素(ANP)和 N-终端心房利钠肽激素原(N-proANP 或 NT-proANP)。N-proANP 在反映心功能、尤其无症状左室功能异常方面优于 C-proANP,且血浆浓度较高,测定简便迅速,故 N-proANP 日益受到临床医生的重视^[4-6]。

1 N-proANP 的生成与特性

研究证明在心房肌细胞颗粒中储存 126-氨基酸激素原(proANP),当心房容量压力过重发生伸张反应时,膜蛋白酶以等克分子量的形式裂解 proANP 为具有生物活性的 28-氨基酸 C-终端肽(C-proANP)和 98-氨基酸 N-终端肽(N-proANP)两个断片,并释放入血循环^[7,8]。C-proANP 分泌后通过丰富的周围受体、包括存在于红细胞膜的 ANP 受体特异性结合和在一定程度上为酶所降解,故清除半衰期短,约为 2.5 分;而 N-proANP 清除缓慢,血浆浓度较高,比 C-proANP 高 10 ~ 50 倍以上^[6,8,9]。N-proANP 是一个稳定物质,在室温中可保存 3 天,在 -80℃ 中可保存 2 年;而 C-proANP 即使保存在 -80℃ 中,也有部分被降解而失去一些活性^[6]。此外, N-proANP 可直接从血

浆中测定,检测方法简便迅速;而 C-proANP 在检测前需用色谱分离提取,溶栓治疗可降低 C-proANP 浓度,而 N-proANP 不受影响。用 β 阻滞剂可使 C-proANP 和 N-proANP 明显降低,且可持续 2 天,但钙拮抗剂则无影响^[6,8,10]。

2 N-proANP 预测急性心梗心衰及其心血管危险性的意义

急性心肌梗塞(AMI)后, N-proANP 早期升高且持续时间较长,与 EF 的相关性较强^[1]。Kettinen 等研究了 19 例心绞痛和 41 例 AMI 患者血浆 C-proANP 和 N-proANP 的变化。结果表明,入院时明显心衰者血浆 N-proANP 和 C-proANP 均显著高于心绞痛者、AMI 无心衰或轻度心衰者;8 例明显心衰的危急病人 N-proANP 住院时均明显升高,但有明显心衰体征者仅 2 例。血浆 C-proANP 在心梗的第 1 天即明显降低,而 N-proANP 仍十分稳定,无早期迅速降低,即早期掉落现象。血浆 N-proANP 第 1 天与入院当时比较,无心衰组降低 49%,轻度心衰组增加 33%,明显心衰组增加 250%,若入院时取 N-proANP 1 400 pmol/L 作为正常的上限,其诊断明显心衰的危急病人的敏感性为 88%,特异性为 94%。若以 C-proANP 25 pmol/L 作为正常的上限,则其敏感性为 75%,特异性为 96%。Kettinen 等认为 AMI 后检测 N-proANP 对预测 AMI 心衰有更高的敏感性和特异性,且检测简便迅速,不受溶栓治疗的影响,故是预测 AMI 发生心衰的更