

右心室功能参数变化检测心脏移植术后排异反应的研究

何晨 潘翠珍 王春生 陈昊 陈海燕 姚豪华 舒先红

【摘要】 目的 探讨右心室功能参数变化在检测心脏移植术后排异反应的价值。方法 入组原位心脏移植并于术后行实时三维超声心动图检查的患者 28 例,分为心脏移植术后排异组 7 例及非排异组 21 例,均经心内膜活检证实;无相关心脏疾病病史,辅助检查均正常者为正常对照组 25 例。所有患者均行常规二维超声心动图检查并应用脉冲多普勒记录三尖瓣、肺动脉瓣血流图,实时三维超声心动图采集右心室全容积三维图像。结果 排异组、非排异组的左房内径显著大于正常对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),而排异组、非排异组、正常对照组的左心室射血分数三组间差异无统计学意义($P > 0.05$);对照组、非排异组、排异组的右心室 Tei 指数指标呈递增趋势,排异组右心室 Tei 指数明显高于非排异组和对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);对照组、非排异组、排异组的右心室射血分数呈递减的趋势,三组间差异均有统计学意义(P 均 < 0.01);右心室射血分数(RVEF)与右心室 Tei 指数间有较好的相关性($r = -0.332$, $P = 0.024$);右心室流入道及流出道的局部射血分数无论是排异组还是非排异组均低于正常对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),而且排异组右心室流入道的射血分数较非排异组显著降低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 右心室 Tei 指数及实时三维超声心动图能够快速、准确地评价右心室整体收缩功能,且有助于心脏移植术后排异反应的预测和诊断。

【关键词】 超声心动描记术; 心脏移植; 移植排斥; 心室功能; 右; Tei 指数

Application of right ventricular functional parameter in detecting allograft rejection in heart transplants

HE Chen, PAN Cui-zhen, WANG Chun-sheng, CHEN Hao, CHEN Hai-yan, YAO Hao-hua, SHU Xian-hong. Department of Echocardiography, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai Institute of Cardiovascular Disease, Shanghai 200032, China

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

【Abstract】 Objective To investigate the variety of right ventricular function in detecting allograft rejection in patients with heart transplant(HT). **Methods** Twenty five healthy volunteers (control group) and twenty eight HT patients (HT group) were enrolled, and HT group were further divided into the non-rejected group (HT-nr group) and rejected group (HT-r group) based on the endocardial biopsy. All the participants received two-dimensional echocardiography and pulse Doppler. Real time three-dimensional echocardiography (RT3DE) “full volume” imaging was acquired in four chamber view in all participants to evaluate the parameters concerning systolic function of right ventricle (RV). **Results** Left atria diameter in HT-n group and HT-r was enlarger than that of control group ($P < 0.05$). Left ventricular ejection fraction (LVEF) had no significant different in three groups (all $P > 0.05$). Tei index of RV in HT-r group was higher than that in HT-n group and control group (all $P < 0.05$). RVEF of HT-r group was lower than those of HT-n group and control group. And RVEF was negatively correlated with Tei index of RV ($r = -0.332$, $P = 0.024$). EF of right ventricular inflow tract (RVIT) in HT-r was lower than that in HT-nr ($P < 0.05$).

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2011.07.001

基金项目: 上海市自然科学基金(09ZR1406300)

作者单位: 200032 复旦大学附属中山医院 上海市心血管病研究所心外科(何晨、王春生、陈昊) 心超室(潘翠珍、陈海燕、姚豪华、舒先红)

通讯作者: 潘翠珍. Email: pan.cuizhen@zs-hospital.sh.cn

Conclusions Tei index of RV and RT3DE can quickly and accurately evaluate right ventricular systolic function and help to diagnose the allograft rejection after HT.

【Key words】 Echocardiography; Heart transplantation; Graft rejection; Ventricular function, right; Tei index

自从第一例原位同种异体心脏移植手术以来,心脏移植手术的技术日益成熟,并且已经成为治疗终末期心脏病的主要治疗方法之一。然而,心脏移植术后出现的排异反应仍是手术后远期存活率低的最主要原因,如不及时处理,会导致严重后果,因此对于排异反应的早期诊断成为心脏移植术后急需解决的一个重要问题。心内膜活体组织检查(EMB)是目前诊断心脏移植后排斥反应的金标准。但心内膜活检可增加心脏移植后病死率^[1],因此,需要寻找一种无创的、能用于日常监测的、花费较少的诊断方法来检测排异反应。本研究应用实时三维超声心动图评价右心室的参数变化检测心脏移植术后的排异反应。

对象与方法

一、研究对象

1. 心脏移植组:选取 2000 年 8 月至 2009 年 12 月在复旦大学附属中山医院行原位心脏移植并行实时三维超声心动图检查的患者 28 例(包括缺血性心肌病 2 例,先天性心脏病 1 例,左心室致密化不全 1 例,限制性心肌病 1 例,围生期心肌病 1 例,扩张型心肌病 22 例),男 24 例,女 4 例,年龄 12~68 岁,平均(42.3±17.0)岁,排除中重度以上肺动脉高压患者,并再根据不同标准分为心脏移植后排异组及非排异组。

心脏移植排异组(HT-r 组):选取出现临床症状,且心内膜活检为阳性,并需入院行激素冲击治疗的患者,单纯 IA 级排异反应(7 例)。

心脏移植非排异组(HT-nr 组):选取心脏移植组随访中无任何临床症状,辅助检查均正常,且至少随访 1 年,1 年内未行激素冲击治疗(21 例)。

2. 正常对照组(C 组):选取健康体检成年人 25 例,其中男 15 例,女 10 例,年龄 20~71 岁,平均(46.1±11.5)岁。均经过规范的病史询问、严格的体格检查、常规超声心动图检查均无异常发现。

二、仪器与方法

1. 仪器:采用 Philips IE33 彩色超声诊断仪,二维及多普勒超声心动图检查采用 S5-I 探头(频率 1~5 MHz),实时三维超声心动图检查采用 X3-I 探头(频率 1~3 MHz),脱机数据分析采用 Tom Tec 处理工作站及相应 Tom Tec 工作站的 4D RV-Function 1.1(4D RV-F)右心功能分析软件。

2. 方法及图像处理:受检者取左侧卧位,平静呼吸,连接肢体导联心电图并同步记录。常规超声心动图检查:测量左心房内径、左心室舒张末及收缩末内径、左心室射血分数。脉冲多普勒记录三尖瓣血流频谱及肺动脉瓣口血流频谱。实时三维超声心动图检查:选用实时三维探头显示并调节心尖四腔心切面,充分显示右心室,获取全容积成像数据库,将采集的资料储存到光盘,进行脱机分析。

3. 多普勒超声心动图分析:在三尖瓣血流图上测量三尖瓣口舒张期血流频谱终点到下一三尖瓣舒张期血流频谱起点的时间(TV-a),测量肺动脉瓣口收缩期血流频谱的射血时间(PV-b)。以上测量指标均连续测量 3 个心动周期,取平均值。用于计算右心室 Tei 指数。右心室 Tei 指数为右心室等容收缩期时间(IVCT)与等容舒张期时间(IVRT)之和与右心室射血时间(ET)的比值。

4. 实时三维超声心动图数据分析:将所采集的右心室全容积图像导入 Tom Tec 工作站,用实时三维 RV-Function 软件行定量分析。勾画收缩末期及舒张末期上述 3 个剖面图的初始内膜边界并校正,出现相互正交的三切面观及重建的右心室立体模型。自动获取右心室整体舒张末期容积(RVEDV)、收缩末期容积(RVESV)、每搏输出量(RVSV)及射血分数(RVEF)。同时软件可自动将右心室分为 3 部分,依次为流入道、体部及流出道,获得流入道、体部、流出道的收缩末期容积(rRVEDV)、舒张末期容积(rRVESV)和局部射血分数(rRVEF)。

三、统计学分析

所有数据均测量 3 次取平均值,测量数据用均值±标准差表示。采用 SPSS 13.0 统计学分析软件。

件 ,计量资料采用 t 检验 ,所有统计结果均以 $P < 0. 05$ 为差异存在统计学意义。

结 果

1. 常规二维超声心动图数据分析比较(表 1):排异组与非排异组左心房内径显著大于正常对照组 ,差异有统计学意义($P < 0. 01$) ,其余指标均在正常标准范围内 ,且差异无统计学意义($P > 0. 05$) ,表明除左心房内径外 ,其余指标不能真实反应心脏移植术后排异的情况。

表 1 三组二维超声常规参数的比较结果($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	LA(mm)	LVDd(mm)	LVDs(mm)	LVEF(%)
C 组	25	32. 32 \pm 4. 03	44. 80 \pm 4. 85	27. 68 \pm 3. 18	69. 08 \pm 3. 78
HT- τ 组	7	47. 71 \pm 8. 83	48. 42 \pm 4. 15	31. 57 \pm 3. 87	63. 43 \pm 8. 28
HT-nr 组	21	41. 85 \pm 8. 03	43. 42 \pm 4. 36	27. 09 \pm 3. 50	67. 85 \pm 5. 79
C 组与 HT- τ 组比较	t 值	4. 48	1. 96	2. 44	-1. 75
	P 值	0. 003	0. 07	0. 06	0. 12
C 组与 HT-nr 组比较	t 值	4. 94	-1. 01	-0. 59	-0. 86
	P 值	0. 02	0. 32	0. 56	0. 39
HT- τ 组与 HT-nr 组比较	t 值	1. 63	2. 65	2. 85	-1. 57
	P 值	0. 11	0. 06	0. 08	0. 13

注: LA: 左心房内径; LVDd: 左心室舒张末内径; LVDs: 左心室收缩末内径; LVEF: 左心室射血分数

2. 右心室 Tei 指数的比较结果(表 2):通过测量肺动脉瓣及三尖瓣血流参数计算得到右心室 Tei 指数 ,结果排异组右心室 Tei 指数明显高于非排异组和对照组 ,差异有统计学意义($P < 0. 05$) ,非排异组右心室 Tei 指数稍高于对照组 ,但差异无统计学意义($P > 0. 05$) 。由此可见排异组右心室整体功能减退 ,而非排异组右心室整体功能受损不明显。

表 2 三组右心室 Tei 指数的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	TV-a(ms)	PV-b(ms)	RV-Tei
C 组	25	367. 93 \pm 39. 48	293. 18 \pm 38. 09	0. 26 \pm 0. 08
HT- τ 组	7	319. 57 \pm 27. 27	239. 05 \pm 23. 86	0. 34 \pm 0. 13
HT-nr 组	21	324. 14 \pm 31. 69	256. 50 \pm 23. 78	0. 27 \pm 0. 14
C 组与 HT- τ 组比较	t 值	-3. 02	-3. 54	1. 97
	P 值	0. 005	0. 001	0. 03
C 组与 HT-nr 组比较	t 值	-4. 09	-3. 83	0. 26
	P 值	0. 205	0. 005	0. 79
HT- τ 组与 HT-nr 组比较	t 值	-0. 34	-1. 68	1. 23
	P 值	0. 736	0. 106	0. 04

3. 右心室局部及整体射血分数的比较结果(表 3 A):通过右心室三维分析软件计算得到的右心室舒张末期容积 ,收缩末期容积 ,右心室的整体及局部射血分数。右心室舒张末期容积:三组间差异无统计学意义($P > 0. 05$) ;对于右心室收缩末期容积:排异组及非排异组均高于正常对照组 ,差异有统计学意义($P < 0. 05$) ;右心室的射血分数:排异组明显低于非排异组 ,非排异组明显低于正常对照组 ,差异均有统计学意义($P < 0. 05$) ,右心室体部的射血分数 ,三组间差异无统计学意义($P > 0. 05$) ,右心室流入道及流出道的射血分数

无论是排异组还是非排异组均低于正常对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),而且排异组右心室流入道的射血分数较非排异组显著降低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表 3 三组右心室舒张末容积、收缩末容积、每搏输出量和射血分数的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	RVEDV(ml)	RVESV(ml)	RVSV(ml)	RVEF(%)
C 组	25	79.90 ± 21.14	32.44 ± 10.24	47.46 ± 13.13	59.56 ± 6.15
HT-r 组	7	79.15 ± 18.13	51.48 ± 11.54	27.67 ± 8.83	34.54 ± 5.69
HT-nr 组	21	81.12 ± 28.84	43.31 ± 13.70	37.81 ± 20.15	45.85 ± 8.61
C 组与 HT-r 组比较	<i>t</i> 值	-0.08	4.23	-3.73	-9.65
	<i>P</i> 值	0.93	0.003	0.001	0.001
C 组与 HT-nr 组比较	<i>t</i> 值	0.17	3.07	-1.95	-6.28
	<i>P</i> 值	0.87	0.004	0.06	0.001
HT-r 组与 HT-nr 组比较	<i>t</i> 值	-0.21	1.41	-1.84	-3.23
	<i>P</i> 值	0.83	0.17	0.08	0.003

表 4 三组右心室局部射血分数的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	体部射血分数(%)	流出道部射血分数(%)	流入道部射血分数(%)	右心室射血分数(%)
C 组	25	47.22 ± 11.71	62.17 ± 10.70	66.52 ± 8.05	59.56 ± 6.15
HT-r 组	7	32.66 ± 8.13	38.40 ± 16.23	37.24 ± 7.94	34.54 ± 5.69
HT-nr 组	21	42.67 ± 12.25	38.27 ± 14.25	48.81 ± 8.90	45.85 ± 8.61
C 组与 HT-r 组比较	<i>t</i> 值	-3.07	-4.63	-8.53	-9.65
	<i>P</i> 值	0.65	0.004	0.001	0.001
C 组与 HT-nr 组比较	<i>t</i> 值	-1.29	-6.49	-7.08	-6.29
	<i>P</i> 值	0.205	0.001	0.001	0.001
HT-r 组与 HT-nr 组比较	<i>t</i> 值	-2.00	0.02	-3.05	-3.23
	<i>P</i> 值	0.06	0.984	0.005	0.003

4. 右心室射血分数值与 Tei 指数相关性分析(图 1):应用实时三维超声心动图测得的右心室射血分数与右心室 Tei 指数间有较好的相关性($r = -0.332, P = 0.024$)。

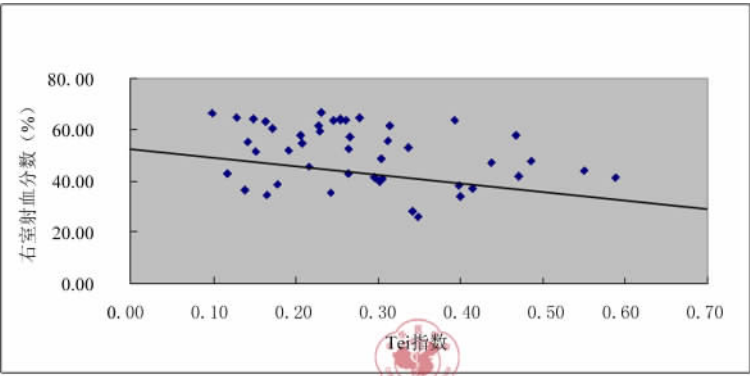


图1 右心室射血分数与右心室Tei指数呈较好线性相关

讨 论

目前心脏移植已经成为治疗终末期心脏病的主要治疗方法之一。但术后的效果始终不确定,最主要的原因是受体对于供体的排异反应始终存在。轻度的排异反应可通过增加环孢素 A 和皮质类固醇的用量而得以控制。但是一旦没有及时处理,任其进展,心肌将遭受不可逆性的损伤,直接导致心功能的下降,造成严重后果。

二、超声心动图检查在心脏移植术后排异反应中的应用

1. 常规二维超声心动图指标对心脏移植后排异反应的评价: 超声心动图作为移植心脏结构和功能的长期监测的最常用技术,其在诊断排异反应中的应用也一直在探索和发展中。国外学者首先以左心室后壁厚度增加为诊断急性排异反应的指标^[2]。既而进一步发现左心室心肌重量增加。这些早期研究主要局限于左心室心肌重量的改变,而这些改变多是由于免疫抑制治疗出现前的严重心肌水肿^[3]。有学者^[4]发现排异患者左心室射血分数降低。但是,射血分数降低多存在于严重的排异反应中,对于较轻的排异反应并不敏感,也有研究报道心脏移植患者右心室收缩功能减退,而左心室收缩功能及舒张功能未见明显异常^[5]。同样在本研究中表明,排异组与非排异组的左心室射血分数值差异无统计学意义,且均属于 55% ~ 75% 的正常范围内,因此并不能作为诊断排异的指标。心脏移植患者左心房明显大于正常人的左心房,这应该与手术中缝合的方式有关。但也正是由于存在手术的干扰,所以这部分的差异并没有太大意义。

2. 右心室 Tei 指数在评价心脏移植术后右心室功能中的应用: Tei 指数,是由日本学者 Tei 提出的,并被引入右心功能的评价中^[6],是用于评价右心收缩功能及舒张功能的一个综合性指标。Eidem 等^[6]比较了大房缺(右心室前负荷增加)、肺动脉瓣狭窄(右心室后负荷增加)、纠正型大动脉换位合并左侧房室瓣反流(右心室前、后负荷同时增加)患儿手术或介入治疗前后的右心室 Tei 指数,发现无论是解除了容量负荷或压力负荷,右心室 Tei 指数均无改变,说明 Tei 指数不受右心室前、后负荷的影响,可以真实反映右心室功能。且由于 Tei 指数是一个比值,所以心率、呼吸等诸多因素都不会对它造成太大影响,且与肺动脉舒张压、三尖瓣反流程度以及右心室扩张程度等负荷状态均无明显相关关系^[6],因此可以较准确地评价右心室整体功能。目前 Tei 指数已经广泛运用于心功能的评价,但在心脏移植手术中对右心室 Tei 指数的研究还比较少,已有的研究仅是对比心脏移植与正常对照组的右心室 Tei 指数,发现心脏移植术后患者右心室 Tei 指数高于正常对照组^[5]。而在本次研究中发现,心脏移植排异患者的右心室 Tei 指数明显高于非排异患者和正常对照组,而非排异组的右心室 Tei 指数略高于正常对照组,但差异无统计学意义。由此可见,右心室 Tei 指数是一个可较好反应右心室整体功能的指标。

3. 右心室局部及整体射血分数评价心脏移植术后排异反应的可行性: 已有研究证实了实时三维超声心动图在评价右心室功能和容积方面较二维超声心动图方法更为准确,且与磁共振成像容积测值相关性很好^[7]。Shiota 等^[8]用实时三维超声心动图检测实验羊的右心室容量,将右心室从基底至心尖部多层分割,包括流入道和流出道部分,计算获得右心室舒张末和收缩末的容积,该方法与磁共振法测定的右心室容量相似。本研究应用实时三维超声心动图分别测量心脏移植后患者的右心室舒张末容积、收缩末容积及右心室射血分数,并与正常对照者作对照,结果发现右心室舒张末容积三组间差异无统计学意义,但右心室收缩末容积排异组及非排异组均高于正常对照组,导致右心室的射血分数排异组及非排异组均低于正常对照组,而且排异组的右心室射血分数明显低于非排异组。本研究又进一步将右心室分为三个部分,包括流入道部、流出道部及体部。流入道部从三尖瓣瓣环延伸到三尖瓣腱索附着点的远端,流出道部为肺动脉瓣环以下到室上嵴以上,体部为右心室除上述两部分以外至心尖的部分。在本研究中,正常对照组右心室的局部射血分数的计算结果为流入道 > 流出道 > 体部,体部射血分数最低,这与磁共振心脏显像的研究结果一致^[9],可能与心尖部的形态结构和收缩方式有关。而排异组流入道的射血分数值明显低于非排异组,表明在心脏移植出现排异的时候,这部分有较明显的变化,但是无论是在排异组还是非排异组右心室流出道部的射血分数值均较正常对照组明显降低,由于这部分正好是手术时吻合口所在处,提示可能是手术缝合的原因所导致的。因为心脏移植的患者术前都存在不同程度的肺动脉高压,肺动脉血管都有增粗,而供体的肺动脉血管管径一般都正常,二者粗细的差异就造成了吻合后这部分局部存在反常运动,而严重的反常运动可能也是导致一部分患者术后短期内即出现心功能不全的一个重要原因。但中至受体与供体血管粗细

差异的客观存在,这也是目前心脏移植手术中的一个技术性难点。解决这部分误差的方法有两种,一种方法是在术后短期内就记录下患者此部分的数值结果,与今后随访时的结果进行比对,以排除这部分差异造成的误差。另一种就是排除这部分的结果,单就右心室流入道与体部的结果来加以分析。

三、展望与局限性

以往的研究多集中在心脏移植排异患者左心功能的超声心动图变化,而本研究则聚焦于排异患者的右心功能改变,并证实了实时三维超声心动图在评价排异患者的右心室收缩和舒张功能异常的准确性及与已知 Tei 指数的一致性,故能为排异反应的诊断提供较可靠依据。

同时,本次的研究也有局限性。由于研究对象数量较少的客观因素,难以将排异组根据排异的等级进一步分级,而一些症状不是很明显又未行心肌活检的患者只能剔除,这可能会影响到部分结果的准确性。因此,我们需要进行前瞻的、更大规模的、均能以心内膜组织活检病理分级为金标准的研究,以更好地评价实时三维超声心动图、Tei 指数等对心脏移植排异反应的早期发现及诊断中的应用价值。

虽然有一定局限性,但是实时三维超声心动图作为一种新的诊断技术,可无需任何几何假设,且能够完整显示出右心室的形状,因此在计算右心室心功能时能更加准确评价右心室整体和局部容积和功能,为临床早期无创评价右心室形态功能及指导临床治疗提供有力手段。

参 考 文 献

- [1] Yoshizato T, Edwards WD, Alboliras ET, et al. Safety and utility of Endomyocardial biopsy in infants, children and adolescents: a review of 66 procedures in 53 patients. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 436-442.
- [2] Yilmaz M, Erol MK, Acikel M, et al. Pulsed Doppler tissue imaging can help to identify patients with right ventricular infarction. *Heart Vessels* 2003; 18: 112-116.
- [3] Ozdemir K, Altunkeser BB, Jeli A, et al. New parameters in identification of right ventricular myocardial infarction and proximal right coronary artery lesion. *Chest* 2003; 124: 219-226.
- [4] Dokainish H, Abbey H, Gin K, et al. Usefulness of Tissue Doppler imaging in the diagnosis and prognosis of acute right ventricular infarction with inferior wall acute left ventricular infarction. *Am J Cardiol* 2005; 95: 1039-1042.
- [5] Watanabe M, Ono S, Tomomasa T, et al. Measurement of tricuspid annular diastolic velocities by Doppler tissue imaging to assess right ventricular function in patients with congenital heart disease. *Pediatr Cardiol* 2003; 24: 463-467.
- [6] Eidem BW, O'Leary PW, Tei C, et al. Usefulness of the myocardial performance index for assessing right ventricular infarction in congenital heart disease. *Am J Cardiol* 2000; 86: 654-658.
- [7] Carly J, Jonathan C, Kristen B, et al. Reproducibility of right ventricular volumes and ejection fraction using real-time three-dimensional echocardiography: comparison with cardiac MRI. *Chest* 2007; 131: 1844-1851.
- [8] Shiota T, Jones M, Chikada M, et al. Real-time three-dimensional echocardiography for determining right ventricular stroke volume in an animal model of chronic right ventricular overload. *Circulation* 1998; 97: 1897-1900.
- [9] Bomma C, Dalal D, Tandri H, et al. Regional differences in systolic and diastolic function in arrhythmogenic right ventricular dysplasia cardiomyopathy using magnetic resonance imaging. *Am J Cardiol* 2005; 95: 1507-1511.

(收稿日期: 2011-02-17)

(本文编辑: 吴莹)

何晨, 潘翠珍, 王春生, 等. 右心室功能参数变化检测心脏移植术后排异反应的研究[J/CD]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2011, 5(7): 1871-1876.