

心肌淀粉样变性的影像学诊断与研究进展

俞子恒¹ 严卉¹ 朱建华¹

[摘要] 心肌淀粉样变病情特殊,易误诊,预后极差,早期缺乏有效的非创伤性诊断方法。本文拟对该疾病的各种较新的影像学诊断方式加以综述。

[关键词] 心肌淀粉样变;斑点追踪显像技术;诊断

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2018.04.022

[中图分类号] R542.2 **[文献标志码]** A

Imaging diagnosis and research progress of cardiac amyloidosis

YU Ziheng YAN Hui ZHU Jianhua

(Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang University, Hangzhou, 310003, China)

Corresponding author: YAN Hui, E-mail: michelleyan@zju.edu.cn

Summary Cardiac amyloidosis, a special disease, is easy misdiagnosed and delayed due to the lack of early effective non-invasive diagnostic methods. Therefore, the purpose of this article is to review the new image diagnostic ways.

Key words cardiac amyloidosis; speckle-tracking imaging technology; diagnosis

系统性淀粉样变性是一种由于错配蛋白质所引起的,影响人体重要器官的进行性疾病。当发生于心脏的淀粉样蛋白沉积,即表现为心肌淀粉样变,是心脏功能从舒张功能障碍发展到限制性充盈功能障碍和伴随射血分数降低的连续统一的特殊疾病过程,往往因不能被早期诊断而延误病情,直到疾病晚期左心室功能受损或下降才被发现,且常被误认为同心性左心室肥大的其他疾病,如肥厚型心肌病、高血压性心脏病、主动脉狭窄等。过去公认的确诊方式是当存在引起左心室肥大的其他常见心脏病,特别是存在严重的高血压或主动脉瓣狭窄时,采取侵入性的心内膜活检手段^[1]。但因有创检查的风险高,且检出率低,临床开展并不普遍。现阶段,早期、准确诊断淀粉样变性的心脏损伤依然是临床实践中的重要挑战^[2]。当今多种影像学诊断方式已经被用于心肌淀粉样变性的鉴别与诊断,本文拟对几种检查的诊断优势加以综述。

1 心肌淀粉样变性的分型、诊断、治疗及预后

1.1 分型

通常影响心脏的主要类型为轻链型淀粉样蛋白和转甲状腺素蛋白类型。而转甲状腺素蛋白类型又分为遗传型和野生型。由转甲状腺素蛋白所诱导的淀粉样变性患者中,约1/4在临床上存在明显的心脏受累表现。而其中野生型心肌淀粉样变已被越来越多地认为是老年人出现心力衰竭(心衰)但心脏疾病未被确诊的重要原因^[3]。原发性轻链淀粉样变性则是系统性淀粉样变性中最常见的形式,既往统计显示,约100例经心内膜活检

的患者中74%为轻链型,22%为野生型,4%为遗传型。60%~80%的轻链淀粉样变患者存在心脏累及,主要是由于心肌淀粉样蛋白沉积致心肌细胞排列紊乱、组织僵硬以及其他重要器官功能下降,是该类疾病死亡的主要原因^[4]。所以,早期诊断以启动有效的治疗方式对减轻器官损伤和延缓疾病进展显得尤为重要^[5]。

1.2 诊断方法与临床症状

目前确诊的金指标仍是心内膜活检,但因活检成功率及检出率均低,临床并不常用。采取来自其他部位的组织活检,如腹部皮下脂肪、肠道、肾脏以及骨髓等手段,配合使用非侵入性检测的心脏受累证据来明确心肌淀粉样变已经成为共识性的诊断方法。当怀疑心肌淀粉样变时,最佳的诊断处理流程包括病史、生化指标、心脏成像(超声心动图、心脏磁共振成像等)、心电图和组织病理学检查等的组合。近期Eli Muchtar等^[6]提出了更为详细的诊断流程,见图1。

虽然心脏通常是系统性淀粉样变性涉及的主要器官,但不同严重程度的心肌淀粉样变可能存在不同的症状。例如,在家族性淀粉样变性中,心肌淀粉样变可伴随神经病变导致的疼痛,易发展成自主神经支配紊乱导致自主神经症^[7]。在轻链型淀粉样变性患者中,通常当出现肾病综合征表现为大量蛋白尿时才可能被发现;而在老年性系统性淀粉样变性中,几乎总是与呈现的其他多脏器功能损害症状相对应。

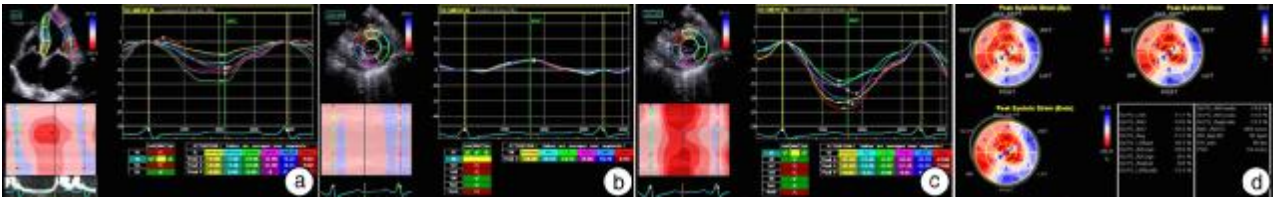
1.3 治疗

得益于心肌淀粉样变的病理生理学新发现,其在治疗方面已经可以控制疾病进展。目前心肌淀

¹ 浙江大学附属第一医院心内科(杭州,310003)
通信作者:严卉, E-mail: michelleyan@zju.edu.cn

较低,具有优势^[21]。Belkin 等^[22]也证实了这一点。运用 2D-STI 发现心肌淀粉样变性的特征为从基底到顶点的纵向应变减小。与使用耗时和技术要求较高的 TDI 相比,半自动离线斑点追踪成像(STI)可以更快地量化心肌变形,使得 STI 成为应变成像和应变率的优先选择。利用 2D-STI 进行分析发现,与其他左心室肥大患者相比,心肌淀粉样变患者整体心肌变形较低,且左心室收缩功能损害明显,基底运动功能减退,但中间段至心尖段心室水平保留功能。在另一项 2D-STI 研究中,心肌淀粉样变患者的左室整体纵向应变(GLS)受损明显

增加,且右心室游离壁纵向应变受损更大。Koyama 等^[23]发现组织收缩速度检查在心肌淀粉样变性并发充血性心衰时能早期检测到异常纵向收缩功能。应变和应变率成像显示早期心肌淀粉样变性的长轴功能障碍,表现为尽管整体 LVEF 并不受影响,但纵向收缩已不成比例地受损。Sun 等^[24]报道,在 2D-STI 分析中,心肌淀粉样变性与其他心肌增厚组分化的区别为整体长轴纵向应变值相差 12%。利用 2D-STI 可以得到左室各节段应变成像图,见图 2。



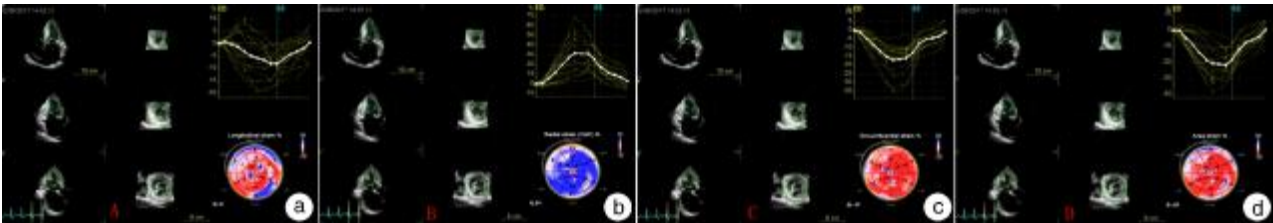
a:左室纵向应变;b:左室径向应变;c:左室圆周应变;d:左室各层纵向应变牛眼图。

图 2 2D-STI 分析示意图
Figure 2 2D-STI images

2.3.2 三维斑点追踪显像超声技术 相比于 2D-STI,三维斑点追踪显像超声技术(3D-STI)计算各节段应变所用的时间更少。虽然利用 2D 和 TDI 的许多指标可以考虑心肌淀粉样变诊断,但疾病表现仍可能被误认为是肥厚型心肌病等其他浸润性疾病或如法布里病等。3D-STI 是将左室划分为 16 或 17 个节段,对左室局部或整体的收缩功能进行量化评价,还可计算出心肌的旋转和扭转运动。3D-STI 与 2D-STI 最大的区别在于能直接得出整体各应变参数,同时增加了面积应变及优化的心肌扭转指标,综合这些指标在评价心脏整体容积、整体功能和局部功能、收缩协调性方面更具有研究价值,尤其是在心肌节段性运动功能研究方面,显示出极好的优势(图 3)。利用该技术测量壁内应变梯度,可以进行淀粉样变心脏受累分期和临床预后影响预测^[25]。在其应变参数中,以纵向应变研究数据最为丰富。整体 GLS 是比 LVEF 更强大的预测病

死率的因子。利用 3D-STI 技术对区域纵向应变的变化研究中,发现心肌淀粉样变性的纵向应变具有“顶点缺失”模式,主要原因是淀粉样蛋白优先沉积于左心室基底段,导致正常的纵向应变梯度消失。Liu 等^[26]在病程较早期采用 2D-STI 和 TDI 评估舒张功能,发现异常的纵向应变可以识别亚临床心肌淀粉样变性,而后再利用 3D-STI 检测收缩期室间隔的纵向应变基底到顶点应变梯度(收缩期室间隔心尖段/基底段纵向应变比 >2.1),加上早期充盈(早期充盈减速时间 <200 ms)、舒张减速时间缩短,有助于区分心肌淀粉样变性与其他同心性左心室肥大的疾病。

2.3.3 斑点追踪显像技术在心肌淀粉样变鉴别诊断中的应用 研究显示,在鉴别肥厚型心肌病方面,斑点追踪衍生的牛眼图显示不同的应变梯度模式,可用于肥厚型心肌病的鉴别诊断^[27]。肥厚性心肌病表现为非对称性室间隔,且室间隔应变值低于



a:左室 GLS;b:左室整体径向应变;c:左室整体圆周应变;d:左室整体面积应变。

图 3 3D-STI 示意图
Figure 3 3D-STI images

正常值,特别是在室间隔中间段。肥厚型心肌病受损的纵向应变似乎与心肌肌节的瘢痕形成和力学发生改变相关。Saito 等^[28]研究显示,受损的 GLS 可以作为肥厚型心肌病中心肌纤维化和心脏事件的标志物。Kato 等^[29]发现,TDI 得到的应变率成像可以将肥厚型心肌病与左心室肥大(LVH)区分开来,其峰值收缩应变值截点为 -10.6% 。在 Kusunose 等^[30]的研究中,与受试者相比,肥厚性心肌病和转甲状腺素蛋白型淀粉样变患者的心内膜和心外膜纵向和周向应变及径向应变均较正常人群显著降低,并且其心外膜周围应变显著低于肥厚型心肌病。在区分高血压性心脏病方面,利用环形应变和顶端旋转角度可能具有很强的区分价值,且 40% 的环形应变临界值能够区分心肌淀粉样变性患者和高血压对照组。此外,淀粉样变性患者的相对室壁厚度显著高于高血压对照组,但两者左室质量指数差异无统计学意义。在区分主动脉狭窄方面,Carroll 等^[31]的研究提出,组合 QRS 电压和左室质量可用于鉴别心脏肥大是主动脉瓣狭窄引起还是轻链型淀粉样蛋白变性引起。纵向、周向和径向应变均呈渐进性逐步损伤,增加了正常射血分数的主动脉狭窄的严重程度,且这些参数具有预后价值。

2.3.4 热点研究——右心室及心房应变 目前对于右室功能的斑点追踪研究越来越热门。据报道,右心功能不全在淀粉样变性中很常见,且右心室受累是预后不良的表现。右心室功能在 LVEF 保留的淀粉样变性患者心脏功能障碍中起重要作用。Smith 等^[32]认为 3D-STI 是评估右心室收缩功能的可靠方法。在另一项研究中,右心室游离壁可预测心血管死亡^[33]。目前对心房功能的研究仍较少。有研究发现,心房纵向应变与纽约心脏协会心功能分级相关,是能准确表明舒张性心衰的指标^[34]。另外值得注意的是,在校正 LVEF 和左室质量指数后,淀粉样变性患者的右房纵向应变可能低于肥厚型心肌病患者,表明此指标可能是区分淀粉样变性与肥厚型心肌病的潜在有用标记。

3 心脏磁共振及核素扫描技术

已有研究揭示了心肌淀粉样变患者改变的心肌形变参数与淀粉样蛋白沉积致晚期钆增强之间的明显联系^[35]。MRI 可以定量评价左心室容积和功能,对心腔内的分辨率较高。Fontana 等^[36]研究通过比较 2D-STI 与心血管磁共振(CMR),表明 CMR 最大的优势在于提供组织表征中的信息,可以评估心肌存活力和心肌浸润如血色素沉着病或淀粉样变性。关于核素扫描技术(PET)的研究显示,利用 F18-FDG-PET 成像 94% 经活检证实的心脏转甲状腺素蛋白型淀粉样变具有中至高等摄取量(摄取量等于或大于骨骼),而仅 21% 的患者与心

脏轻链型淀粉样变性轻链型淀粉样变性(AL)达到这个摄取水平^[37]。在排除单克隆丙种球蛋白病患者方面,这种中至高度的摄取具有高度特异性和接近 100% 的阳性预测价值用于心脏转甲状腺素蛋白型淀粉样变的诊断。

总之,心肌淀粉样变性是一种独特的疾病过程,淀粉样蛋白沉积引起心肌细胞分离、细胞毒性、凋亡和组织僵硬,疾病不可逆,预后极差。其早期诊断往往缺乏有效的手段。2D-STI 虽然在诊断特异性及敏感性方面有长足进步,但仍达不到理想的诊断效果。现阶段研究较多的左室纵向应变因干扰因素众多,虽敏感性高,但特异性欠佳。3D-STI 因其应变指标更为精确,检查变异性低,具有较高的敏感性和特异性,有利于早期发现及诊断,特别是在预后评估方面可以发挥更大的作用。

参考文献

- [1] Dubrey SW, Hawkins PN, Falk RH. Amyloid diseases the heart: assessment, diagnosis, and referral [J]. Heart, 2011, 97(1): 75–84.
- [2] Banypersad SM, Moon JC, Whelan C, et al. Updates in cardiac amyloidosis: a review [J]. J Am Heart Assoc, 2012, 1(2): e000364.
- [3] Liu PP, Smyth D. Wild-type transthyretin amyloid cardiomyopathy: a missed cause of heart failure with preserved ejection fraction with evolving treatment implications [J]. Circulation, 2016, 133(3): 245–247.
- [4] Merlini G, Comenzo RL, Seldin DC, et al. Immunoglobulin light chain amyloidosis [J]. Expert Rev Hematol, 2014, 7(1): 143–156.
- [5] Merlini G, Wechalekar AD, Palladini G. Systemic light chain amyloidosis: an update for treating physicians [J]. Blood, 2013, 121(26): 5124–5130.
- [6] Eli Muchtar, Lori A, Blauwet MA, et al. Restrictive cardiomyopathy genetics, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and therapy [J]. Circ Res, 2017, 121(7): 819–837.
- [7] Goldstein DS. Cardiac dysautonomia and survival in hereditary Transthyretin amyloidosis. JACC Cardiovasc Imaging, 2016, 9(12): 1442–1445.
- [8] Dispenzieri A, Buadi F, Kumar SK, et al. Treatment of immunoglobulin light chain amyloidosis: Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mS-MART) Consensus Statement [J]. Mayo Clin Proc, 2015, 90(8): 1054–1081.
- [9] Davis MK, Kale P, Liedtke M, et al. Outcomes after heart transplantation for amyloid cardiomyopathy in the modern era [J]. Am J Transplant, 2015, 15(3): 650–658.
- [10] Hu K, Liu D, Nordbeck P, et al. Impact of monitoring longitudinal systolic strain changes during serial echocardiography on outcome in patients with AL amyloidosis [J]. Int J Cardiovasc Imaging, 2015, 31(7): 1401–1412.
- [11] PRichards DB, Cookson LM, Berges AC, et al. Therapeutic clearance of amyloid by antibodies to serum amyloid P component [J]. N Engl J Med, 2015, 373(12):

- 1106—1114.
- [12] Sher T, Fenton B, Akhtar A, et al. First report of safety and efficacy of daratumumab in 2 cases of advanced immunoglobulin light chain amyloidosis [J]. *Blood*, 2016, 128(15): 1987—1989.
 - [13] Grogan M, Gertz M, McCurdy A, et al. Long term outcomes of cardiac transplant for immunoglobulin light chain amyloidosis: The Mayo Clinic experience [J]. *World J Transplant*, 2016, 6(2): 380—388.
 - [14] Sajgalik P, Grupper A, Edwards BS, et al. Current status of left ventricular assist device therapy [J]. *Mayo Clin Proc*, 2016, 91(7): 927—940.
 - [15] Castaño A, Drachman BM, Judge D, et al. Natural history and therapy of TTR-cardiac amyloidosis: emerging disease-modifying therapies from organ transplantation to stabilizer and silencer drugs [J]. *Heart Fail Rev*, 2015, 20(2): 163—178.
 - [16] Algalarrondo V, Antonini T, The' audin M, et al. Cardiac dysautonomia predicts long-term survival in hereditary transthyretin amyloidosis after liver transplantation [J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2016, 9(12): 1432—1441.
 - [17] Azevedo Coutinho MDC, Cortez-Dias N, Cantinho G, et al. Progression of myocardial sympathetic denervation assessed by 123I-MIBG imaging in familial amyloid polyneuropathy and the effect of liver transplantation [J]. *Rev Port Cardiol*, 2017, 36(5): 333—340.
 - [18] Quarta CC, Solomon SD, Uraizee I, et al. Left ventricular structure and function in transthyretin-related versus light-chain cardiac amyloidosis [J]. *Circulation*, 2014, 129(18): 1840—1849.
 - [19] Rapezzi C, Quarta CC, Obici L, et al. Disease profile and differential diagnosis of hereditary transthyretin-related amyloidosis with exclusively cardiac phenotype: an Italian perspective [J]. *Eur Heart J*, 2013, 34(7): 520—528.
 - [20] Perfetto F, Bergesio F, Grifoni E, et al. Different NT-proBNP circulating levels for different types of cardiac amyloidosis [J]. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*, 2016, 17(11): 810—817.
 - [21] Costa SP, Beaver TA, Rollor JL, et al. Quantification of the variability associated with repeat measurements of left ventricular two-dimensional global longitudinal strain in a real-world setting [J]. *J Am Soc Echocardiogr*, 2014, 27(1): 50—54.
 - [22] Belkin RN, Kupersmith AC, Kalique O, et al. A novel two-dimensional echocardiographic finding in cardiac amyloidosis [J]. *Echocardiography*, 2010, 27(10): 1171—1176.
 - [23] Koyama J, Falk RH. Prognostic significance of strain Doppler imaging in light-chain amyloidosis [J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2010, 3(4): 333—342.
 - [24] Sun JP, Stewart WJ, Yang XS, et al. Differentiation of hypertrophic cardiomyopathy and cardiac amyloidosis from other causes of ventricular wall thickening by two-dimensional strain imaging echocardiography [J]. *Am J Cardiol*, 2009, 103(3): 411—415.
 - [25] Liu D, Hu K, Niemann M, et al. Impact of regional left ven-tricular function on outcome for patients with AL amyloidosis [J]. *PLoS One*, 2013, 8(3): e56923.
 - [26] Liu D, Hu K, Niemann M, et al. Effect of combined systolic and diastolic functional parameter assessment for differentiation of cardiac amyloidosis from other causes of concentric left ventricular hypertrophy [J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2013, 6(6): 1066—1072.
 - [27] Baccouche H, Maunz M, Beck T, et al. Differentiating cardiac amyloidosis and hypertrophic cardiomyopathy by use of three-dimensional speckle tracking echocardiography [J]. *Echocardiography*, 2012, 29(6): 668—677.
 - [28] Saito M, Okayama H, Yoshii T, et al. Clinical significance of global two-dimensional strain as a surrogate parameter of myocardial fibrosis and cardiac events in patients with hypertrophic cardiomyopathy [J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2012, 13(7): 617—623.
 - [29] Kato TS, Noda A, Izawa H, et al. Discrimination of nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy from hypertensive left ventricular hypertrophy on the basis of strain rate imaging by tissue Doppler ultrasonography [J]. *Circulation*, 2004, 110(25): 3808—3814.
 - [30] Kusunose K, Yamada H, Iwase T, et al. Images in cardiovascular medicine: Cardiac magnetic resonance imaging and 2-dimensional speckle tracking echocardiography in secondary cardiac amyloidosis [J]. *Circ J*, 2010, 74(7): 1494—1496.
 - [31] Carroll JD, Gaasch WH, McAdam KP. Amyloid cardiomyopathy: characterization by a distinctive voltage/mass relation [J]. *Am J Cardiol*, 1982, 49(1): 9—13.
 - [32] Smith BC, Dobson G, Dawson D, et al. Three-dimensional speckle tracking of the right ventricle: toward optimal quantification of right ventricular dysfunction in pulmonary hypertension [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 64(1): 41—51.
 - [33] Bellavia D, Pellikka PA, Dispenzieri A, et al. Comparison of right ventricular longitudinal strain imaging, tricuspid annular plane systolic excursion, and cardiac biomarkers for early diagnosis of cardiac involvement and risk stratification in primary systemic (AL) amyloidosis: a 5-year cohort study [J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2012, 13(8): 680—689.
 - [34] Morris DA, Gailani M, Vaz Pérez A, et al. Left atrial systolic and diastolic dysfunction in heart failure with normal left ventricular ejection fraction [J]. *J Am Soc Echocardiogr*, 2011, 24(6): 651—662.
 - [35] Di Bella G, Minutoli F, Madaffari A, et al. Left atrial function in cardiac amyloidosis [J]. *J Cardiovasc Med*, 2016, 17(2): 113—121.
 - [36] Fontana M, Banypersad SM, Treibel TA, et al. Differential myocyte responses in patients with cardiac transthyretin amyloidosis and light-chain amyloidosis: a cardiac MR imaging study [J]. *Radiology*, 2015, 277(2): 388—397.
 - [37] Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, et al. Nonbiopsy diagnosis of cardiac transthyretin amyloidosis [J]. *Circulation*, 2016, 133(24): 2404—2412.

(收稿日期: 2017-09-29; 修回日期: 2017-12-21)