

影像学

心脏磁共振 T1 mapping 和特征追踪技术定量评价
肥厚型心肌病患者心肌纤维化和形变*崔越¹ 曹玉坤¹ 刘佳¹ 韩小雨¹ 邵国柱¹ 孔祥闯¹ 史河水¹ 韩萍¹ 刘晓庆¹

[摘要] **目的:**探讨心脏磁共振(CMR)T1 mapping 和特征追踪(FT-CMR)技术定量肥厚型心肌病(HCM)患者心肌纤维化和心肌形变的诊断价值及其相关性。**方法:**本研究共纳入 25 例 HCM 患者(HCM 组)和 28 例健康志愿者(对照组)行 1.5-T 心脏磁共振检查。CMR T1 mapping 扫描采用改良的 Look-Locker 反转恢复(MOLLI)序列,扫描范围包括左室基底、中间和心尖段的 T1 mapping 图。按照美国心脏病协会(AHA)左室心肌分段方法将左室心肌分为 16 段,并测量每段心肌的初始 T1 值、增强后 T1 值和心肌细胞外容积(ECV)值。将心脏长轴二、三和四腔心和全部短轴位电影图像导入心肌应力分析软件,通过分析得到左室整体纵向(GLS)、周向(GCS)和径向(GRS)心肌收缩应力。比较 HCM 组和对照组的 T1 值、ECV 值和心肌收缩应力的差异,并分析其相关性。**结果:**HCM 组左室整体心肌平均初始 T1 值和 ECV 值均高于对照组,差异有统计学意义[初始 T1 值:(1047.3±43.7)ms:(1013.8±26.9)ms, $P=0.001$;ECV 值:(28.2±4.7)%:(24.0±1.9)%, $P<0.001$]。HCM 组左室 GLS 和 GCS 均低于对照组,差异有统计学意义[GLS:(-13.6±3.7)%:(-16.9±1.9)%, $P<0.001$;GCS:(-16.3±4.8)%:(-19.2±2.7)%, $P=0.011$]。多变量回归分析显示,HCM 患者性别和 GRS 与左室心肌 ECV 均存在独立相关性(性别:标准化 $\beta=0.429$, $P=0.012$;GRS:标准化 $\beta=-0.471$, $P=0.007$)。与初始 T1 时间和心肌应力相比,ROC 曲线分析示心肌 ECV 对 HCM 诊断价值最大(AUC=0.846, $P<0.001$)。ECV 诊断 HCM 的敏感性、特异性、阳性预测值(PPV)和阴性预测值(NPV)分别为 80.0%、85.7%、83.3%和 82.8%。**结论:**HCM 患者的心肌初始 T1 值和 ECV 增高,与心肌弥漫性纤维化有关。HCM 患者与健康对照比较射血分数(EF)正常而 GLS 和 GCS 降低,提示心肌应力比 EF 能更早期地反映心功能受损。HCM 患者的心肌纤维化与性别和 GRS 相关。相对于初始 T1 时间和心肌应力,心肌 ECV 诊断 HCM 的价值较大。

[关键词] 心脏磁共振;T1 mapping;特征追踪;肥厚型心肌病

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2020.09.017

[中图分类号] R542.2 **[文献标志码]** A

Quantification of left ventricular myocardial fibrosis and deformation using cardiovascular magnetic resonance T1 mapping and feature tracking technique in hypertrophic cardiomyopathy patients

CUI Yue CAO Yukun LIU Jia HAN Xiaoyu SHAO Guozhu
KONG Xiangchuang SHI Heshui HAN Ping LIU Xiaoqing

(Department of Radiology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, 430022, China)

Corresponding author: LIU Xiaoqing, E-mail: lxq_xh@163.com

Abstract Objective: The aim of this study was to investigate the diagnostic performance of myocardial native T1 time, extracellular volume (ECV) and strain for differentiating hypertrophic cardiomyopathy (HCM) patients from healthy volunteers and explore the relationships among them. **Method:** A total of 25 HCM patients and 28 healthy volunteers who underwent cardiovascular magnetic resonance (CMR) were enrolled in the present study. CMR T1 mapping was performed with the Modified Look-Locker Inversion recovery (MOLLI) sequence in three short-axis slices (apex, mid and basic ventricular levels). The myocardial T1 time and ECV were measured by drawing region-of-interest (ROI) in each segment of left ventricular three short-axis slices according to the American Heart Association (AHA) 16-segment model. Myocardial systolic strain, including left ventricular global longitudinal (GLS), circumferential (GCS) and radial strain (GRS), were quantified using CMR cine images by feature tracking analysis software. The differences of T1 time, ECV value and myocardial systolic strain were compared between HCM patients and healthy volunteers, and their relationships were analyzed. **Result:** The mean left ventric-

*基金项目:湖北省分子影像重点实验室基金(No:02.03.2018-90)

¹华中科技大学同济医学院附属协和医院放射科(武汉,430022)

通信作者:刘晓庆, E-mail: lxq_xh@163.com

ular global native T1 time and ECV of HCM patients were significantly higher than that of control group [(1047.3 ± 43.7) ms vs. (1013.8 ± 26.9) ms, $P=0.001$ and (28.2 ± 4.7)% vs. (24.0 ± 1.9)%, $P<0.001$, respectively]. The mean GLS and GCS in HCM patients were significantly lower than that in control group [(-13.6 ± 3.7)% vs. (-16.9 ± 1.9)%, $P<0.001$ and (-16.3 ± 4.8)% vs. (-19.2 ± 2.7)%, $P=0.011$, respectively]. In the multivariate regression analysis, the sex and GRS were independent determinants for ECV in HCM patients (standardized $\beta=0.429$, $P=0.012$ and standardized $\beta=-0.471$, $P=0.007$, respectively). Compared with native T1 time and myocardial strain, ROC curve analysis indicated that ECV provided greatest distinction between HCM patients and controls (AUC=0.846, $P<0.001$). At the optimal cutoff value, ECV identified HCM patients with 80.0% sensitivity, 85.7% specificity, 83.3% positive predictive value (PPV), and 82.8% negative predictive value (NPV), respectively. **Conclusion:** The increased ECV in HCM patients reflected myocardial fibrosis. FT-CMR can be used as a noninvasive tool for the quantification of myocardial deformation. The decreased GLS and GCS in HCM patients with normal EF suggested that myocardial strain can detect systolic dysfunction earlier than EF. Gender and left ventricular GRS were related to myocardial fibrosis in HCM patients. Myocardial ECV provided good diagnostic performance for identifying HCM patients from healthy volunteers.

Key words cardiovascular magnetic resonance; T1 mapping; feature tracking; hypertrophic cardiomyopathy

心肌病是一组与心脏结构和功能异常紊乱有关的异质性疾病,其通常由于进行性心力衰竭或心源性猝死而导致较高的病死率^[1-2]。肥厚型心肌病(hypertrophic cardiomyopathy, HCM)是一种较常见的遗传性心肌病,其发病率约为 1/500,是青少年心脏猝死的最常见原因之一^[1]。HCM 的主要病理学改变包括心肌细胞异常肥大、核大深染、心肌细胞排列紊乱和心肌间质不同程度的纤维化^[3]。研究表明 HCM 的心肌纤维化与室壁增厚和室壁运动功能异常有关^[4],定量心肌纤维化的程度和评价心肌功能对 HCM 患者预后具有重要的意义^[5-6]。心脏磁共振(cardiovascular magnetic resonance, CMR)成像越来越多地应用于心肌病的诊断和鉴别诊断,可用于评价心脏的形态、结构和功能和组织特征。心脏磁共振延迟增强(late gadolinium enhancement, LGE)成像通过与正常心肌信号强度对比来反映局部心肌纤维化^[7],但无法有效识别弥漫性心肌纤维化。心脏磁共振 T1 mapping 技术基于组织体素内的纵向弛豫时间成像,而不是 LGE 中使用的信号强度对比,因此,其能克服 LGE 的局限性,可定量弥漫性心肌纤维化。心脏磁共振特征追踪(feature tracking cardiac magnetic resonance, FT-CMR)技术可识别并分割心脏电影图像,并对分割点各心动周期的运动进行追踪,最后计算出心肌的整体和局部的应变参数,可用于临床心肌运动功能的早期评价。因此,该两项技术评价 HCM 患者的心肌纤维化和心肌形变对临床诊断、治疗及预后评价具有重要意义。本研究采用 CMR T1 mapping 和 FT-CMR 技术定量 HCM 患者心肌纤维化和应力,并与健康志愿者进行对比,探讨该技术的可行性及其临床诊断价值。

1 对象与方法

1.1 对象

收集 2016 年 7 月—2017 年 8 月在我院确诊为

HCM 的患者 25 例(HCM 组)。根据超声心动图或 CMR 检查显示左室壁厚度 ≥ 15 mm 或有家族史的患者左室壁厚度 ≥ 13 mm 则可诊断为 HCM,并排除其他可引起类似程度心肌肥厚的全身性疾病或高血压、主动脉瓣狭窄等引起的心脏疾病。排除冠状动脉(冠脉)造影显示有冠心病或者 CMR 显示透壁或心内膜下 LGE 的缺血性心肌病患者。本研究共招募 28 例健康志愿者(对照组),纳入标准如下:年龄 >18 岁;既往无心血管疾病史或心脏手术史;无胸闷、胸痛等心脏疾病相关症状;无高血压、糖尿病等疾病;心电图正常;CMR 检查正常,未见心肌 LGE。排除标准如下:对比剂过敏;严重的肾功能不全($eGFR < 30 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$);磁共振检查禁忌证;孕妇等。本研究获华中科技大学同济医学院伦理委员会许可,并参与者均已签署知情同意书。

1.2 CMR 检查

采用临床 1.5-T 磁共振(MAGNETOM Aera, Siemens Healthcare, Erlangen, Germany)检查。心脏电影成像采用平衡稳态自由进动(balanced steady-state free precession, bSSFP)序列,扫描包含长轴位二、三和四腔心和整个左室短轴位心脏电影图像,扫描参数如下:重复时间(repetition time, TR)/回波时间(echo time, TE)2.9/1.2 ms,层厚 6 mm,视野(field-of-view, FOV)360 × 270 mm²,矩阵 186 × 256 像素和翻转角 80°。初始 T1 mapping 扫描采用改良的 Look-Locker 反转恢复(Modified Look-Locker Inversion recovery, MOLLI)序列,扫描范围包含左室基底段、中间段和心尖段各一层图像。T1 mapping 扫描参数如下:TR/TE 3.8/1.1 ms,层厚 8 mm,FOV 360 × 270 mm²,矩阵 144 × 256 像素,翻转角 35°和扫描时间为 11 个心动周期。经肘静脉注射钆对比剂(Magnevist, Bayer Healthcare, Germany),注射剂量 0.2

mmol/kg,流速 2 ml/s,注射完后注射 15 ml 0.9% 氯化钠冲洗。注射对比剂后 10 min 行延迟增强扫描。扫描序列采用相位敏感反转恢复(phase sensitive inversion recovery, PSIR)序列,参数如下: TR/TE 12.4/1.2 ms,层厚 8 mm,FOV 360×270 mm²,矩阵 256×192 像素和翻转角 40°。对比剂注射 15 min 后行增强后 T1 mapping 扫描,扫描层面和参数同增强前 T1 mapping。在 CMR 检查前抽取志愿者静脉血测量血细胞比容(Hematocrit, HCT)。

1.3 CMR 图像分析

1.3.1 心功能的测量 所有 CMR 图像传至专门的工作站(Siemens Healthcare, Erlangen, Germany)用 Argus 软件行心功能分析。软件自动勾画左室短轴位电影图像心肌的心内膜和心外膜边界(不包含乳头肌),自动勾画不准确者手动进行调整。计算得到心功能参数:左室射血分数(LVEF)、收缩末期容积指数(end-systolic volume index, ESVI)、舒张末期容积指数(end-diastolic volume index, EDVI)、每搏出量指数(stroke volume index, SVI)、心肌质量指数(myocardial mass index, MMI)和心脏指数(cardiac index, CI)。在工作站上测量 HCM 患者最厚处心肌的厚度。左房容积(left atrium volume, LAV)分析通过手动勾画收缩末期左心房心内膜边界(不包含肺静脉和左心耳)计算,左房容积计算公式为 $LAV = 0.85 \times A4 \times A2 / L$ ^[8]。A4 为左室四腔心左心房截面积, A2 为左室二腔心左心房截面积, L 为左室二腔心和四腔心中最短的左心房长径。

1.3.2 心肌应变参数的测量 将心脏长轴位二、三和四腔心和左室全部短轴位电影图像全部导入专门的应力分析软件(CVI42, Circle, Calgary, Canada)进行应变分析。按照 Schuster 等^[9]描述的方法,手动勾画左室舒张末期心肌各层心内膜和心外膜边界,软件自动追踪整个心动周期心肌轮廓,并自动计算出左室整体纵向应力(global longitudinal strain, GLS)、周向应力(global circumferential strain, GCS)和径向应力(global radial strain, GRS)(图 1)。

1.3.3 心肌 T1 时间和 ECV 的测量 根据美国心脏协会(American Heart Association, AHA)心肌 16 段分法^[10],手动勾画每段心肌感兴趣区(region-of-interest, ROI),测量每段心肌增强前、增强后 T1 值和细胞外容积(ECV)值。为了避免部分容积效应,测量时尽量避开心内膜和心外膜边界,测量心肌中层。软件自动计算出心肌增强前、增强后 T1 值和 ECV 值。按照曹玉坤等^[11]描述的方法测量心肌 T1 值及 ECV 值。

1.4 统计学处理

所有数据的正态性检验采用 Kolmogorov-Smirnov 检验。连续性变量表示为 $\bar{x} \pm s$,分类变量表示为百分比或频率。两连续性变量间的比较采用独立样本 T 检验或 Mann-Whitney U 检验。采用卡方检验或者 Fisher 确切概率法进行两分类变量间的比较。采用单因素和多因素线性回归(逐步法)分析 HCM 患者 ECV 的独立相关因素。ROC 曲线分析比较 T1 时间、ECV 和心肌收缩应变对 HCM 的诊断效能,并计算诊断的敏感性、特异性、阳性预测值和阴性预测值。采用组内相关系数(intraclass correlation coefficient, ICC)分析心肌 T1 时间和 ECV 值的观察者内和观察者间的变异性。统计学分析采用软件 IBM SPSS Statistics 21(IBM Corp., Armonk, NY, USA)和 MedCalc 16.2.0(MedCalc Software, Mariakerke, Belgium), $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

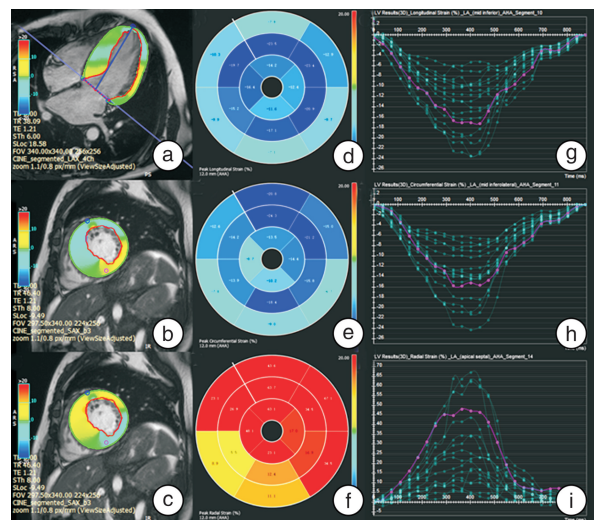


图 1 HCM 患者左室心肌收缩应变的测量
Figure 1 The measurement of left ventricular myocardial systolic strain in patients with HCM

2 结果

2.1 基本临床特点

研究对象的基本临床特点见表 1。HCM 组和对照组的平均年龄、性别、BMI、心率、HCT 和体表面积(body surface area, BSA)差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。HCM 患者的症状持续时间约为 5.6 年。HCM 患者合并心房颤动(房颤)、心功能分级及临床用药情况见表 1。

2.2 CMR 参数比较

对照组和 HCM 组的 CMR 参数特征见表 2。

HCM 组 LVEF 值高于对照组,差异有统计学意义 ($P = 0.042$)。HCM 组心肌最大厚度、MMI 和 LAVI 均高于对照组,差异有统计学意义(均 $P < 0.001$)。

表 1 研究对象的基本临床特点

Table 1 Demographics of the study population

变量	$\bar{x} \pm s$		
	对照组 (28 例)	HCM 组 (25 例)	P 值
年龄/岁	48.7±10.3	50.4±11.7	0.581
男性/例(%)	21(75.0)	18(72.0)	0.805
BMI/(kg·m ⁻²)	24.5±2.8	25.9±3.7	0.109
BSA/m ²	1.8±0.1	1.9±0.2	0.164
心率/(次·min ⁻¹)	64.8±10.1	66.9±12.0	0.486
HCT/%	43.2±3.6	42.8±5.3	0.696
吸烟/例(%)	3(10.7)	9(36.0)	0.062
高血压/例(%)	0(0)	12(48.0)	<0.001
糖尿病/例(%)	0(0)	2(8.0)	0.218
高血脂/例(%)	0(0)	4(16.0)	0.043
家族史/例(%)	0(0)	1(4.0)	0.472
症状持续时间/年	—	5.6±5.2	—
房颤/例(%)	—	1(4.0)	—
左室流出道梗阻/例(%)	—	8(32.0)	—
ARB/ACEI/例(%)	—	14(56.0)	—
β受体阻滞剂/例(%)	—	21(84.0)	—
利尿剂/例(%)	—	9(36.0)	—
钙通道阻滞剂/例(%)	—	6(24.0)	—

NYHA:纽约心脏病协会;ARB/ACEI:血管紧张素受体阻断剂/血管紧张素转换酶抑制剂。

心肌收缩应变分析显示,HCM 组的左心室 GLS 和 GCS 分别低于对照组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。HCM 组的 GRS 与对照组差异无统计学意义 ($P = 0.793$),表 2。

HCM 组的左室整体平均初始 T1 时间和 ECV

值高于对照组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。HCM 组的左室增强后 T1 时间与对照组差异无统计学意义 ($P = 0.078$),表 2。

HCM 患者中 15 例(60%)患者有心肌 LGE。HCM 患者中有 22 个(5.5%)心肌节段由于伪影影响诊断而被排除。HCM 组中有 61 个心肌节段含 LGE 和 317 个心肌节段不包含 LGE 最终纳入分析(表 3)。HCM 患者中含 LGE 和不含 LGE 的心肌节段的平均初始 T1 时间和 ECV 值均高于对照组,差异有统计学意义 ($P < 0.001$)。HCM 患者中包含 LGE 的心肌节段的初始 T1 时间和 ECV 值均高于不包含 LGE 的心肌节段,差异有统计学意义 ($P < 0.001$)。

表 2 研究对象的 CMR 参数特征

Table 2 CMR parameters of the study population

变量	$\bar{x} \pm s$		
	对照组 (28 例)	HCM 组 (25 例)	P 值
LVEF/%	59.4±4.6	66.6±16.4	0.042
LVEDVI/(ml·m ⁻²)	65.0±13.0	57.2±24.6	0.146
LVESVI/(ml·m ⁻²)	26.9±7.2	20.1±21.7	0.123
LVSVI/(ml·m ⁻²)	38.1±6.9	37.0±11.1	0.670
LVCI/(L·min ⁻¹ ·m ⁻²)	2.4±0.5	2.4±0.8	0.903
LVMMI/(g·m ⁻²)	66.9±7.8	111.7±52.7	<0.001
最大左室壁厚度/mm	9.1±1.1	21.3±4.7	<0.001
LAVI/(ml·m ⁻²)	84.0±22.7	134.2±64.1	<0.001
LVGLS/%	-16.9±1.9	-13.6±3.7	<0.001
LVGCS/%	-19.2±2.7	-16.3±4.8	0.011
LVGRS/%	43.9±11.0	45.0±18.7	0.793
LGE/例(%)	0(0)	15(60.0)	<0.001
初始 T1 时间/ms	1 013.8±26.9	1 047.3±43.7	0.001
增强后 T1 时间/ms	462.3±18.8	444.3±46.2	0.078
ECV/%	24.0±1.9	28.2±4.7	<0.001

LAVI:左房容积指数。

表 3 HCM 组的强化节段和非强化节段的 T1 时间和 ECV 与对照组比较

Table 3 Comparisons of T1 time and ECV between controls and segments with and without LGE in HCM patients

变量	$\bar{x} \pm s$			
	对照组(28 例)	HCM 组(25 例)		
		含 LGE 心肌节段	不含 LGE 心肌节段	P 值
心肌节段数/个	448	61	317	
初始 T1 时间/ms	1 013.8±37.7	1 089.1±76.2 ¹⁾	1 041.8±46.3 ¹⁾²⁾	<0.001
ECV/%	24.0±2.5	37.3±7.4 ¹⁾	26.4±3.7 ¹⁾²⁾	<0.001

与对照组比较,¹⁾ $P < 0.001$;与含 LGE 心肌节段比较,²⁾ $P < 0.001$ 。

2.3 心肌 ECV、心功能和应变参数间的关系

单变量线性回归显示,心肌 ECV 与性别、β受体阻滞剂、左室 EF、ESVI、LGE、GCS 和 GRS 具有

相关性。进一步行多变量线性回归分析显示,ECV 分别与性别和 GRS 具有独立相关性(标准化 $\beta = 0.429$, $P = 0.012$ 和标准化 $\beta = -0.471$, $P =$

0.007)。多变量线性回归分析显示,左室 GLS 与 NYHA 心功能和 EF 值具有独立相关性(标准化 $\beta = 0.373, P = 0.020$ 和标准化 $\beta = -0.544, P = 0.001$)。左室 GCS 与 NYHA 心功能和 EF 值具有独立相关性(标准化 $\beta = 0.419, P = 0.007$ 和标准化 $\beta = -0.523, P = 0.001$)。左室 GRS 与增强后 T1 时间和 EF 值具有独立相关性(标准化 $\beta = 0.528, P = 0.002$ 和标准化 $\beta = -0.400, P = 0.012$)。

2.4 CMR 参数的诊断价值

将 HCM 组和对照组的 LVEF、延迟增强(LGE)、初始 T1 时间、增强后 T1 时间、ECV、GLS、GCS 和 GRS 进行 ROC 曲线分析(图 2),结果显示左室 EF、LGE、初始 T1 时间、ECV、GLS 和 GCS 诊断 HCM 具有统计学意义(表 4)。左室心肌 ECV 表现为最大的诊断效能(AUC=0.846, $P < 0.001$),ECV 诊断 HCM 的敏感度、特异性、阳性预测值(PPV)和阴性预测值(NPV)分别为 80.0%、85.7%、83.3%和 82.8%。

2.5 可重复性分析

随机选取了 15 名志愿者进行可重复性分析。ECV 测量的观察者内和观察者间的 ICC 和 95% CI 分别为 0.988(95% CI: 0.964, 0.996)和 0.977

(95% CI: 0.933, 0.992)。初始 T1 时间测量的观察者内和观察者间的 ICC 和 95% CI 分别为 0.978 (95% CI: 0.935, 0.992)和 0.978(95% CI: 0.936, 0.993)。

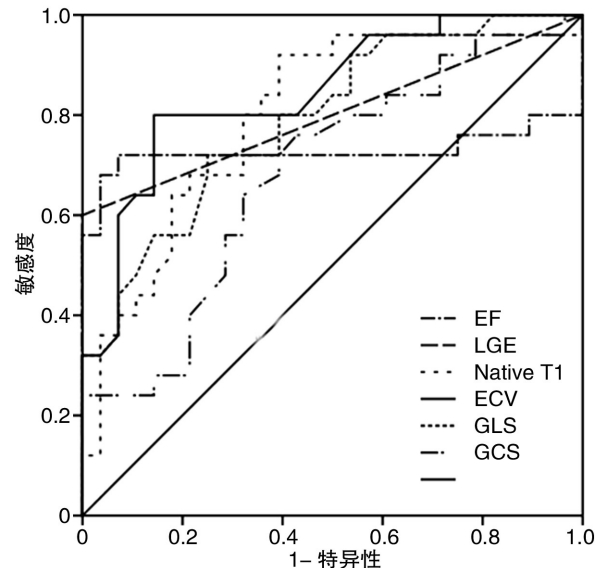


图 2 ROC 曲线分析显示不同的 CMR 参数的诊断效能
Figure 2 ROC curve showed the diagnostic performance of CMR parameters in HCM patients

表 4 CMR 参数对 HCM 的诊断价值

Table 4 Diagnostic performance of CMR parameters for HCM patients

变量	截断值	AUC	P 值	敏感度(95%CI)/%	特异性(95%CI)/%	PPV(95%CI)/%	NPV(95%CI)/%
LVEF	65%	0.727	0.005	72.0(50.6~87.9)	92.9(76.5~99.1)	90.0(68.3~98.8)	78.8(61.1~91.0)
LGE		0.800	<0.001	60.0(38.7~78.9)	100.0(87.7~100.0)	100.0(78.2~100.0)	73.7(56.9~86.6)
初始 T1 值	1011.8 ms	0.798	<0.001	92.0(74.0~99.0)	60.7(40.6~78.5)	67.6(49.5~82.6)	89.5(66.9~98.7)
增强后 T1 值		0.413	0.277				
ECV	25.2%	0.846	<0.001	80.0(59.3~93.2)	85.7(67.3~96.0)	83.3(62.6~95.3)	82.8(64.2~94.2)
LVGLS	-15.5%	0.791	<0.001	72.0(50.6~87.9)	75.0(55.1~89.3)	72.0(50.6~87.9)	75.0(55.1~89.3)
LVGCS	-19.2%	0.682	0.023	76.0(54.9~90.6)	57.1(37.2~75.5)	61.3(42.2~78.2)	72.7(49.8~89.3)
LVGRS		0.530	0.708				

3 讨论

本研究显示,HCM 患者的左室整体平均心肌 ECV 值较对照组升高,即使 LGE 阴性心肌节段的平均 ECV 值也高于对照组,结果提示 HCM 患者存在弥漫性心肌纤维化。在 HCM 患者左室平均 EF 未降低的情况下,左室平均 GLS 和 GCS 较对照组减低,表明左室心肌应变能较 EF 更早期地反映心肌收缩功能障碍。多变量线性回归分析显示心肌纤维化与性别和 GRS 具有相关性。ROC 曲线分析显示 ECV 较其他 CMR 指标对 HCM 具有更高的诊断价值。

CMR T1 mapping 反映心肌组织的不同纵向弛豫时间,即毫秒,心肌组织成分的变化表现为 T1

时间上的差异,通过 T1 时间和 HCT 计算的 ECV 能定量细胞外基质的扩张。因此,CMR T1 mapping 和 ECV 能够弥补 LGE 的局限性,用来定量评估不同范围和程度的弥漫性心肌纤维化。以往多个研究已经证实心肌 T1 时间和 ECV 与心内膜活检病理定量的心肌纤维化具有良好的相关性^[12-18]。Diao 等^[18]通过对多项研究进行荟萃分析表明,与心肌 T1 时间相比,ECV 与病理组织学心肌纤维化具有更好的相关性。我们前期通过分析心脏移植患者的心肌标本的纤维化程度与 T1 时间和 ECV 的关系,与文献取得了一致的结果。本研究结果显示 HCM 患者的左室整体心肌平均 T1 时间和 ECV 明显高于对照组,即使在 LGE 阴

性的心肌节段仍然高于志愿者组,提示 HCM 患者心肌存在不同程度的弥漫性心肌纤维化。传统的 LGE 通过与远端非强化心肌对比,仅能显示明显的局部心肌纤维化,对于早期轻度的心肌纤维化则难以识别,而 CMR T1 mapping 能定量不同程度的弥漫性心肌纤维化,可早期发现轻度心肌纤维化。

Dass 等^[19]采用 CMR T1 mapping 技术分析了 28 例 HCM 患者,研究结果表明左室整体心肌平均初始 T1 时间高于对照组,并且心肌的 T1 时间与心肌的能量代谢和周向应变受损有关,与我们的研究部分结果一致。但是,此项研究仅仅分析了增强前的 T1 值,缺少增强后的 T1 时间计算 ECV 值。Puntmann 等^[20]的一项研究包括 25 例 HCM 和 27 例扩张型心肌病(DCM)患者,研究结果提示心肌的平均初始 T1 值和 ECV 值均较志愿者升高,进一步多变量 Logistic 回归分析显示初始 T1 时间较 ECV 和增强后的 T1 时间具有更高的诊断价值。类似地,我们也分析了 HCM 患者心肌初始 T1 时间和 ECV 比对照组增高,然而,多因素 Logistic 回归分析发现 ECV 是 HCM 的独立的预测因子,ROC 曲线分析 ECV 对 HCM 具有最高的诊断价值,这与以上研究结果不同。心肌的初始 T1 时间反映心肌细胞和间质的纵向弛豫时间,其大小受心肌细胞内水含量和细胞外成分的影响,因此,其与心肌纤维化的关系尚待进一步研究。而且,在以往的研究中,心肌初始 T1 时间与心肌纤维化的关系变异性较大。一些研究证实心肌初始 T1 时间与病理学心肌纤维化具有相关性^[16],而另一项研究表明心肌初始 T1 时间与病理学心肌纤维化无相关性^[14]。在不同的研究中心肌初始 T1 时间变异性较大,可能是由于受场强、扫描技术和测量方法等影响,而 ECV 经过 HCT 校正,是相对稳定的生物学标志物,因此,心肌 ECV 在本研究中对 HCM 的诊断价值高于初始 T1 时间。

心肌形变的定量为各种亚临床心脏疾病的心功能评估提供了有价值的信息。心脏磁共振 Tagging 技术是评价心肌形变的“金标准”,但其需要特定的扫描序列,且后处理复杂耗时。新近发展的 FT-CMR 技术仅需对心脏电影图像进行后处理分析,便可计算出心肌应变参数,且与 CMR Tagging 技术具有较好的一致性^[21]。目前,心脏 EF 值是评估心脏整体功能的常用临床指标,早期 HCM 患者通过代偿可保持 EF 值正常,当 EF 值降低时心肌功能可能已严重受损。而且,LVEF 值无法评价局部心肌功能受损。本研究结果显示 HCM 患者组的 EF 值未见减低,但是心肌应变分析显示左室 GLS 和 GRS 已下降,提示在 EF 值下降前心肌收缩功能已经受损。因此,心肌的应变能较 EF 更早期地反映心脏功能。

期地反映心脏功能。

HCM 患者心肌结构排列紊乱、心肌瘢痕和间质胶原扩张,导致心脏的电活动和机械活动功能异常,诱发心律失常和舒缩功能障碍,致使心源性猝死、心力衰竭等不良的临床结局^[22-23]。Nucifora 等^[23]研究了 HCM 患者心肌力学和心肌纤维化的关系,结果提示 HCM 患者替代性心肌纤维化和间质性心肌纤维化与心脏的收缩和舒张功能受损相关。本研究结果与以上研究相似。本研究用单变量和多变量线性回归分析了 ECV 与各项临床和 CMR 指标的关系,排除了混杂因素的影响,结果提示 HCM 患者心肌 ECV 与性别和左室的 GRS 具有独立相关性,表明 HCM 患者的心肌纤维化与受损的左室径向收缩应变相关。但是,另一项 Dusenbery 等^[24]的研究纳入了 29 例先天性主动脉瓣狭窄的患者,研究结果表明 ECV 与心肌收缩应变无相关性,左室 GLS 与 LGE 具有相关性。各项研究结果的不同可能与疾病的类型、疾病的分期、治疗情况、样本量小以及心肌应变测量的方法等有关。因此,需要多中心大样本及统一的方法进一步细化研究。

本研究用 ROC 曲线分析了多个 CMR 参数的诊断效能,包括 LVEF、LGE、初始 T1 时间、ECV、GLS 和 GCS,其中 ECV 具有最大诊断效能,诊断 HCM 具有良好的敏感性和特异性。

本研究也有一些不足之处。首先,本研究样本量较小,无法按不同类型的 HCM 进行分析。其次,本研究只分析了整体的 ECV 和整体心肌应变,不同心肌节段间的差异及相关性没有进一步分析。

综上所述,CMR T1 mapping 技术和 FT-CMR 技术能够定量评价 HCM 患者的心肌纤维化和心肌形变。HCM 患者的受损的心肌径向收缩功能与心肌的纤维化相关,早期的抗纤维化治疗可能会改善 HCM 患者的预后。HCM 患者在左室 EF 下降前,心脏功能已受损,心肌应变分析能较 EF 更早期地反映心脏的功能,有助于临床对 HCM 患者进行早期的治疗干预。

参考文献

- [1] Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies [J]. *Circulation*, 2006, 113(14): 1807-1816.
- [2] Felker GM, Thompson RE, Hare JM, et al. Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy [J]. *N Eng J Med*, 2000, 342(15): 1077-1084.
- [3] Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy-A systematic review [J]. *J Am Med Assoc*, 2002, 287(10): 1308-1320.
- [4] Prinz C, van Buuren F, Faber L, et al. Myocardial fibrosis is associated with biventricular dysfunction in

- patients with hypertrophic cardiomyopathy[J]. *J Cardiovasc Ultrasound Allied Tech*, 2012, 29(4): 438—444.
- [5] O'Hanlon R, Grasso A, Roughton M, et al. Prognostic significance of myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy[J]. *JACC*, 2010, 56(11): 867—874.
- [6] Bruder O, Wagner A, Jensen CJ, et al. Myocardial scar visualized by cardiovascular magnetic resonance imaging predicts major adverse events in patients with hypertrophic cardiomyopathy [J]. *JACC*, 2010, 56(11): 875—887.
- [7] 何丽, 蒋谨, 尚兰. 心脏磁共振对肥厚型心肌病应用价值的研究[J]. *临床心血管病杂志*, 2018, 34(1): 86—90.
- [8] Caudron J, Fares J, Bauer F, et al. Evaluation of left ventricular diastolic function with cardiac MR imaging [J]. *Radiographics*, 2011, 31(1): 239—259.
- [9] Schuster A, Stahnke VC, Unterberg-Buchwald C, et al. Cardiovascular magnetic resonance feature-tracking assessment of myocardial mechanics: Intervendor agreement and considerations regarding reproducibility [J]. *Clin Radiol*, 2015, 70(9): 989—998.
- [10] Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, et al. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart [J]. *Circulation*, 2002, 105(4): 539—542.
- [11] 曹玉坤, 崔越, 曾文娟, 等. 1.5T 磁共振定量正常人左室心肌组织特性和心肌应变的初步研究[J]. *临床心血管病杂志*, 2017, 33(11): 1077—1082.
- [12] Miller CA, Naish JH, Bishop P, et al. Comprehensive validation of cardiovascular magnetic resonance techniques for the assessment of myocardial extracellular volume[J]. *Circ-Cardiovasc Imaging*, 2013, 6(3): 373—383.
- [13] Iles LM, Ellims AH, Llewellyn H, et al. Histological validation of cardiac magnetic resonance analysis of regional and diffuse interstitial myocardial fibrosis[J]. *Cardiovasc Imaging*, 2015, 16(1): 14—22.
- [14] de Ravenstein CD, Bouzin C, Lazam S, et al. Histological Validation of measurement of diffuse interstitial myocardial fibrosis by myocardial extravascular volume fraction from Modified Look-Locker imaging (MOLLI) T1 mapping at 3 T[J]. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2015, 17: 11—11.
- [15] Flett AS, Hayward MP, Ashworth MT, et al. Equilibrium contrast cardiovascular magnetic resonance for the measurement of diffuse myocardial fibrosis preliminary validation in humans [J]. *Circulation*, 2010, 122(2): 138—U72.
- [16] Bull S, White SK, Piechnik SK, et al. Human non-contrast T1 values and correlation with histology in diffuse fibrosis [J]. *Heart*, 2013, 99(13): 932—937.
- [17] Sibley CT, Noureldin RA, Gai N, et al. T1 Mapping in cardiomyopathy at cardiac MR: comparison with endomyocardial biopsy [J]. *Radiology*, 2012, 265(3): 724—732.
- [18] Diao KY, Yang ZG, Xu HY, et al. Histologic validation of myocardial fibrosis measured by T1 mapping: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2016, 18(1): 92—92.
- [19] Dass S, Suttie JJ, Piechnik SK et al. Myocardial tissue characterization using magnetic resonance noncontrast T1 mapping in hypertrophic and dilated cardiomyopathy [J]. *Cardiovasc Imaging*, 2012, 5(6): 726—733.
- [20] Puntmann VO, Voigt T, Chen Z, et al. Native T1 mapping in differentiation of normal myocardium from diffuse disease in hypertrophic and dilated cardiomyopathy [J]. *JACC-Cardiovasc Imag*, 2013, 6(4): 475—484.
- [21] Wu LN, Germans T, Guclu A, et al. Feature tracking compared with tissue tagging measurements of segmental strain by cardiovascular magnetic resonance [J]. *J Cardiovas Magn Reson*, 2014, 16: 10—11.
- [22] Shirani J, Pick R, Roberts WC, et al. Morphology and significance of the left ventricular collagen network in young patients with hypertrophic cardiomyopathy and sudden cardiac death [J]. *JACC*, 2000, 35(1): 36—44.
- [23] Nucifora G, Muser D, Gianfagna P, et al. Systolic and diastolic myocardial mechanics in hypertrophic cardiomyopathy and their link to the extent of hypertrophy, replacement fibrosis and interstitial fibrosis [J]. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2015, 31(8): 1603—1610.
- [24] Dusenbery SM, Lunze FI, Jerosch-Herold M, et al. Left ventricular strain and myocardial fibrosis in congenital aortic stenosis [J]. *Am J Cardiol*, 2015, 116(8): 1257—1262.

(收稿日期: 2019-03-27)