

骨髓增殖性肿瘤患者心脏彩超研究结果探讨

张丽娟 胡 登 王智泉

摘 要 **目的** 回顾性分析笔者医院骨髓增殖性肿瘤(myeloproliferative neoplasms, MPN)患者中经典的3种疾病即真性红细胞增多症(polycythemia vera, PV)、原发性血小板增多症(essential thrombocythemia, ET)、原发性骨髓纤维化(primay myelofibrosis, PMF)的临床特点及心脏彩超影像学表现,探索适合 MPN 患者的心血管合并症的早期预防及诊治模式。**方法** 选取 2013 年 3 月~2016 年 12 月武汉大学中南医院血液内科住院且相关资料完善的初诊 MPN 患者 43 例,其中合并高血压的患者 23 例,作为 A 组,不合并高血压的患者 20 例,作为 B 组,选取同期健康体检者 24 例,作为 C 组对照。收集临床资料及心脏彩超相关结果,进行对比研究分析。**结果** A、B、C 3 组进行两两比较,显示左室内径(left ventricular diameter, LV)、室间隔厚度(interventricular septum thickness, IVS)、左心室后壁厚度(left ventricular posterior wall thickness, LVPW)在 3 组中比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),即 MPN 患者测得的心脏彩超的 LV、IVS、LVPW 数值较正常健康对照组高,且合并高血压的 MPN 患者较不合并高血压的 MPN 患者高。**结论** MPN 患者早期心脏彩超常表现为左心室肥大,合并高血压时进一步加重左心室肥大。通过心脏彩超检查能够了解 MPN 患者的心脏形态结构及功能,为患者的心血管合并症病情进展的早期预防及诊治提供客观依据。

关键词 骨髓增殖性肿瘤 心脏彩超 高血压

中图分类号 R541

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2018.07.030

Exploration on the Research Findings of Cardiac Ultrasonography in Patients With Myeloproliferative Neoplasms. Zhang Lijuan, Hu Deng, Wang Zhiqun. Department of Cardiology, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Hubei 430071, China

Abstract **Objective** To retrospectively analyze the clinical features and echocardiographic results of three classical kinds of myeloproliferative neoplasms in our hospital which are polycythemia vera, essential thrombocythemia and primay myelofibrosis, and to explore prevention and treatment mode for patients with myeloproliferative neoplasms complicated with cardiovascular disease. **Methods** A total of 43 patients from March 2013 to December 2016 in the Hematology Department of Zhongnan Hospital of Wuhan University who have newly diagnosed myeloproliferative neoplasms with relatively completed data were selected, including 23 patients complicated with hypertension as group A and 20 patients without hypertension as group B. Meanwhile 24 healthy people in our hospital for physical examination were chosen as control group C. The clinical data and the results of echocardiography were collected to compare and analyze. **Results** The left ventricular diameter, interventricular septum thickness and left ventricular posterior wall thickness had significant differences in the three groups ($P < 0.05$). That is, patients with myeloproliferative neoplasms measured by echocardiography were showed that left ventricular diameter, interventricular septum thickness and left ventricular posterior wall thickness parameters were higher than the normal healthy control group, and patients combined with myeloproliferative neoplasms and hypertension were higher than the former. **Conclusion** The early echocardiography findings of patients with myeloproliferative neoplasms showed that left ventricle became hypertrophic, and hypertension aggravated left ventricular hypertrophy. Through echocardiography test, we can understand the cardiac structure and function in patients with myeloproliferative neoplasms and provide an objective basis for early prevention and treatment for patients with cardiovascular complications of the disease.

Key words Myeloproliferative neoplasms; Cardiac ultrasonography; Hypertension

MPN 是一组起源于造血干细胞的克隆性疾病,其特征为髓系(粒、红、巨核或肥大)细胞一系或多系增殖^[1],临床表现为外周血一种或多种血细胞增多,常伴有肝、脾肿大,出血倾向、血栓形成及髓外造血^[2]。经典的 MPN 包括 PV、ET 和 PMF^[3]。不同血

细胞在机体中的作用不同,相对含量不同,因而形成的临床表现也各不相同^[4]。MPN 病情进展相对缓慢,患者寿命接近一般人群,病死率升高主要是由于并发心血管事件、纤维化或者向白血病转化^[5-7]。心血管疾病大部分都会导致心力衰竭,这也是心血管疾病患者致死的一个重要原因^[8]。临床上,MPN 患者合并心血管疾病并不少见,中晚期可发展为心力衰竭,伴有心脏结构和功能改变,早期发现及预防治疗

作者单位:430071 武汉大学中南医院心内科

通讯作者:王智泉,主任医师,电子邮箱:2455098577@qq.com

有助于延缓这类患者心功能的恶化,进而降低该类患者的病死率。

心脏彩超能动态显示心腔内结构、心脏的搏动和血液流动情况,对诊断心脏结构、瓣膜形态结构及心功能具有明显优势^[9]。然而它在非心血管专科运用并不常见,本研究旨在探讨 MPN 患者心脏结构及功能的变化,推动心脏彩超检查在该疾病中的早期应用,为临床医师早发现、早诊断及预防治疗进而避免 MPN 患者及其心血管疾病合并症患者进一步发展为中心功能不全甚至衰竭提供理论依据。

资料与方法

1. 一般资料:选取笔者医院 2013 年 3 月 ~ 2016 年 12 月血液内科住院且相关资料完善的 43 例初诊 MPN 患者,根据是否合并高血压病分为 A、B 两组,收集患者的基本资料及心脏彩超相关指标;并选取同期笔者医院健康体检者 24 例作为对照组 C 组,收集性别、年龄、白细胞计数 (white blood cell count, WBC)、血红蛋白 (hemoglobin content, Hb)、血小板计数 (platelet count, PLT) 及心脏彩超相关结果。

2. 检查方法:采用笔者医院彩色多普勒超声诊断仪器 (型号 ALOKA α -10),探头频率保持在 2 ~ 4Hz 之间。让患者保持左侧卧位,探头放置于心尖搏动位置,观察心尖四腔的切面。认真观察患者各房室的内径,室间隔以及左、右心室外侧壁的厚度与运动,心脏各瓣膜的组织结构以及血流的情况。冻结图像以后保存图片,进行测量、计算,并记录患者的左心房内径 (left atrial diameter, LA)、LV、IVPW、IVS,收缩末期容积 (end - systolic volume, ESV)、舒张末期容积 (end - diastolic volume, EDV),每搏排出量 (stroke

volume, SV)、心脏指数 (cardiac index, CO)、射血分数 (ejection fraction, EF) 等相关指标。

3. 诊断标准:MPN 的诊断遵循 WHO2008 年制定的诊断标准^[10];高血压病诊断符合 2010 年中国高血压防治指南^[11]。

4. 心脏彩超观察指标:LA、LV、IVPW、IVS、ESV、EDV、SV、CO、EF。

5. 统计学方法:应用 SPSS 20.0 统计学软件对数据进行统计分析,计量资料采用均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,组间计量资料采用方差分析,进一步两两分析采用 $LSD - t$ 法;计数资料以率 (%) 表示,组间率的比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. MPN 患者合并心血管疾病及心血管危险因素分析:43 例患者中合并高血压病 23 例,合并冠心病 6 例,合并高脂血症 3 例,合并 2 型糖尿病 2 例,合并血栓栓塞 2 例;其中同时合并有高血压和冠心病的 6 例,同时合并高血压和高脂血症的 2 例,同时合并高血压和糖尿病的 1 例;对 3 种 MPN 患者合并高血压情况再进行分析,其中 PV 患者合并高血压 7 例 (63.6%)、ET 患者合并高血压 15 例 (51.7%)、PMF 患者合并高血压 1 例 (33.3%)。具体见表 1。

2. 3 组基本资料比较:A、B、C 3 组组间两两比较,年龄、性别、白细胞计数、血红蛋白比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$);PLT 组间两两比较, A、B 两组与 C 组分别比较,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), A、B 两组比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。3 组基本临床资料详见表 1。

表 1 3 组基本临床资料 [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

项目	A 组 ($n = 23$)	B 组 ($n = 20$)	C 组 ($n = 24$)	F/χ^2	P
男性	16 (69.57)	10 (50)	12 (50)	2.355	0.308
年龄 (岁)	63.83 $\pm$ 14.02	57.45 $\pm$ 11.15	51.83 $\pm$ 9.55	2.492	0.091
冠心病	6 (26.09)				
高脂血症	2 (8.70)	1 (5.0)			
糖尿病	1 (4.35)	1 (5.0)			
血栓栓塞		2 (10.0)			
PV	7 (30.43)	4 (20.0)			
ET	15 (65.22)	14 (70.0)			
PMF	1 (4.35)	2 (10.0)			
WBC ($\times 10^9/L$)	102.04 $\pm$ 56.54	101.55 $\pm$ 42.79	91.75 $\pm$ 29.56	0.399	0.672
Hb (g/L)	137.609 $\pm$ 37.550	131.860 $\pm$ 44.362	124.417 $\pm$ 8.531	0.896	0.413
PLT ($\times 10^9/L$)	553.61 $\pm$ 314.28	614.95 $\pm$ 374.36	217.75 $\pm$ 33.26	13.728	0.000

3. 心脏彩超结果及相关数据分析:分别对 A、B、C 3 组心脏彩超相关指标进行两两比较,显示 LV、IVS、LVPW 在 3 组中有明显差异,且差异有统计学意义($P<0.05$),即 MPN 患者测得的心脏彩超的 LV、

IVS、LVPW 数值较正常健康对照组高,且合并高血压的 MPN 患者较不合并高血压的 MPN 患者高;其他心脏彩超相关结果 3 组间两两比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。3 组心脏彩超结果比较详见表 2。

表 2 3 组心脏彩超检查相关指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	A 组 ($n=23$)	B 组 ($n=20$)	C 组 ($n=24$)	F/χ^2	P
LA (mm)	32.91 $\pm$ 4.07	33.60 $\pm$ 3.30	31.92 $\pm$ 3.45	1.202	0.307
LV (mm)	47.61 $\pm$ 2.46	43.05 $\pm$ 2.04	40.00 $\pm$ 1.25	88.401	0.000
IVS (mm)	11.30 $\pm$ 1.02	10.30 $\pm$ 0.57	9.71 $\pm$ 0.69	24.319	0.000
LVPW (mm)	10.91 $\pm$ 0.90	10.15 $\pm$ 0.67	9.63 $\pm$ 0.65	17.458	0.000
EDV (ml)	97.04 $\pm$ 20.34	98.95 $\pm$ 15.42	95.46 $\pm$ 18.44	0.198	0.821
ESV (ml)	33.26 $\pm$ 9.90	31.15 $\pm$ 6.64	28.83 $\pm$ 8.39	1.601	0.210
SV (ml)	63.78 $\pm$ 13.10	67.75 $\pm$ 12.19	66.63 $\pm$ 13.77	0.536	0.587
EF (%)	66.00 $\pm$ 5.74	68.45 $\pm$ 5.18	69.46 $\pm$ 6.35	2.179	0.121
CO (L/min)	4.700 $\pm$ 1.034	5.239 $\pm$ 0.756	5.229 $\pm$ 1.152	2.051	0.137

讨 论

MPN 患者血细胞过度增殖,可导致血液瘀滞、黏滞度增加,进而提高外周阻力、影响血流动力学,加重心肌负荷和组织缺血,可成为各种心脑血管疾病的高危因素^[12]。同时由于 MPN 患者多为中老年患者,除存在红细胞、白细胞和血小板异常外通常伴有传统心血管危险因素,常合并心血管疾病,如高血压、冠心病、血栓栓塞等^[13]。临床中 MPN 合并心血管疾病中晚期往往发展为心力衰竭,对这类患者的治疗应该要尽快确诊、提供及时有效的治疗,对病情进行控制,提供心脏病相关治疗,延缓心功能的恶化。早期对病情进行控制能够有效降低患者的死亡风险程度。心脏彩超可以直观明确的判断出心脏各房室的内径、室壁整体运动以及节段性运动,室间隔与室壁厚度,瓣膜结构以及功能、心内异常结构和心肌病变等。通过心脏彩超了解该类患者的心脏结构及功能,可以较早发现问题,让患者的治疗更加及时、有效。

对本研究结果进行分析,MPN 患者合并心血管疾病及心血管危险因素相关分析,MPN 患者常合并的心血管疾病是高血压,其次是冠心病,这可能与血细胞增多、血液淤滞、黏滞度增加相关。Kroll 等^[14]认为在高血细胞比容的血管中,血小板受离心力的影响,更容易与血管壁胶原以及血管性血友病因子黏附,而血管内高剪切力造成血管损伤和高血细胞数又增加了血小板的黏附活化,从而启动了中性粒细胞-血小板的相互作用,而这一过程与内皮细胞损伤和炎症因子活化密切相关。而后者参与了高血压、冠心病

等心血管疾病发生、发展的过程。对 3 种 MPN 患者合并高血压情况进一步分析,结果显示真性红细胞增多症合并高血压的概率较原发性血小板增多症及原发性骨髓纤维化大。这与既往报道结果一致,Cinar 等^[15]认为红细胞增多和高红细胞压积会导致高血压的发生。

A、B、C 3 组组间两两比较,年龄、性别、白细胞计数、血红蛋白比较差异均无统计学意义($P>0.05$);PLT 组间两两比较,A、B 两组与 C 组分别比较,差异均有统计学意义($P<0.05$),A、B 两组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。表明 MPN 患者血小板计数较健康对照组多,这可能与骨髓增殖、血小板计数增多有关,而与是否合并高血压无明显相关性。

分别对 A、B、C 3 组心脏彩超相关指标进行两两比较,显示 LV、IVS、LVPW 在 3 组中有明显差异,且差异有统计学意义($P<0.05$),即 MPN 患者测得的心脏彩超的 LV、IVS、LVPW 数值较正常健康对照组高,且合并高血压的 MPN 患者较不合并高血压的 MPN 患者高;其他心脏彩超相关结果 3 组间两两比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。表明 MPN 患者左心室肥大,且合并高血压患者左心室肥大更明显,由此可以推断,MPN 患者心脏肥大不仅是由高血压引起,可能与原发病相关,具体机制尚需进一步实验验证。

从 B 组和 C 组心脏彩超相关数据比较来看,MPN 患者左心室较健康对照组肥大,且差异有统计学意义,这可能与 MPN 患者血细胞过度增殖,导致血液淤滞、黏滞度增加,进而在高循环动力的作用下左

心室肥大有关。这与 Devereux 等^[16]的结果一致,他们认为高血液黏滞度可能是心脏肥大的一个决定因素。施凯耀^[17]通过动物实验证明骨 MPN 小鼠心脏肥大,主要表现为左心室壁增厚、心肌细胞肥大。他们认为血液细胞通过物理或化学作用对心肌细胞及心脏中的其他细胞产生影响。这与笔者的结论一致。A、B 两组进行比较,得出以下结论,MPN 合并高血压患者左心室肥大更明显,这与高血压性心脏病结构改变一致。因此笔者推断 MPN 疾病本身可引起左心室肥大,合并高血压时进一步加重左心室肥大而使心脏结构发生变化。Mehmet 等^[18]比较了 PV 患者与健康对照组,结果显示 PV 患者左心室容积较健康对照组增大,且差异有统计学意义;而 IVS 及 LVPW 两组差异无统计学意义。本研究结果显示 MPN 患者左心室内径较健康对照组增大、而 IVS 及 LVPW 较健康者增厚,且差异均有统计学意义。这与 Mehmet 等^[18]的研究结果不完全一致,可能与样本量大小、不同研究中心心脏彩超结果偏倚、所选患者疾病种类不完全相同有关。结合心脏彩超其他结果综合分析,可以推断 MPN 患者,早期尽管心脏射血分数和收缩功能没有发生明显变化,但已发生心肌重构,这可能是心肌受损后,心脏解剖和生理产生的一系列渐进性变化。这与 Chen^[19]的结论一致。

MPN 患者多为中老年患者,常合并心血管疾病、尤其是高血压病,可伴有心脏结构改变,通过彩超检查能够了解患者的心脏形态结构及功能、尽早发现异常,因此该项检查对患者的心血管合并症病情进展的早期预防及诊治,具有非常重要的作用。对于 MPN 合并高血压患者,在排除禁忌证的同时、可尽早使用血管紧张素转换酶抑制剂/血管紧张素 II 受体阻断剂(ACEI/ARB)类药物或 β 受体阻断剂,既可起到降压作用、同时还可起到预防和改善心肌重构,可有效改善该类患者的预后。

综上所述,本研究存在一定的局限性,只是宏观地分析了 MPN 患者心血管合并症及心脏彩超结果的相关指标,并未对其相关机制进行进一步研究探讨,这可能是笔者后面需要进一步完善的地方。同时由于本中心 MPN 患者不多,所以样本量偏小,相关结果还需开展大样本、多中心研究进一步证实。

参考文献

1 尹春荣,翁巍,侯海珠,等. JAK2V617F 基因突变与 BCR/ABL 阴

- 性骨髓增殖性肿瘤的临床相关性分析[J]. 中华全科医学,2016,14(8): 1299 - 1301
- 2 Kaifie A, Kirschner M, Wolf D, *et al.* Bleeding, thrombosis, and anticoagulation in myeloproliferative neoplasms (MPN): analysis from the German SAL - MPN - registry [J]. J Hematol Oncol, 2016, 9(1): 1 - 11
- 3 何海菊,陈宝安. 骨髓增殖性肿瘤研究新进展[J]. 中国实验血液学杂志,2015,23(1): 278 - 284
- 4 沈梯. 重视骨髓增殖性疾病的诊治及研究[J]. 内科危急重症杂志 2009,15(2): 57,61
- 5 Falanga A, Marchetti M. Thrombosis in myeloproliferative neoplasms [J]. Semin Thromb Hemost, 2014, 40(3): 348 - 358
- 6 Barbui T, Finazzi G, Falanga A. Myeloproliferative neoplasms and thrombosis [J]. Blood, 2013, 122(13): 2176 - 2184
- 7 Björkholm M, Hultcrantz M, Derolf AR. Leukemic transformation in myeloproliferative neoplasms: therapy - related or unrelated? [J]. Best Pract Res Clin Haematol, 2014, 27(2): 141 - 153
- 8 刘丽霞,刘斌,张彤迪. 心脏彩超在诊断多病因慢性心力衰竭时的临床应用分析[J]. 医学影像学杂志,2014,24(1): 64 - 67
- 9 杨巍,梅育嘉. 慢性心力衰竭的诊断和治疗进展[J]. 实用药物与临床,2012,17(6): 231
- 10 Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, *et al.* The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes [J]. Blood, 2009, 114(5): 937 - 951
- 11 刘力生. 中国高血压防治指南 2010 [J]. 中华高血压杂志,2011,19(8): 701 - 743
- 12 Kwaan HC, Wang J. Hyperviscosity in polycythemia vera and other red cell abnormalities [J]. Semin Thromb Hemost, 2003, 25(9): 451 - 458
- 13 程家风,郑茜茜,王晓培,等. Ph 阴性骨髓增殖性肿瘤的临床分析研究[J]. 重庆医学,2016,45(8): 1089 - 1091
- 14 Kroll MH, Michaelis LC, Verstovsek S. Mechanisms of thrombogenesis in polycythemia vera [J]. Blood, 2015, 29(4): 215 - 221
- 15 Cinar Y, Demir G, Pac M, *et al.* Effect of hematocrit on blood pressure via hyperviscosity [J]. Am J Hypertens, 1999, 12(7): 739 - 743
- 16 Devereux RB, Drayer JI, Chien S, *et al.* Whole blood viscosity as a determinant of cardiac hypertrophy in systemic hypertension [J]. Am J Cardiol, 1984, 54(6): 592 - 595
- 17 施凯耀. 对 JAK2V617F 突变所导致的骨髓增生性疾病的小鼠心脏肥大的研究[D]. 吉林: 吉林大学, 2014
- 18 Mehmet K, Kadir A, Enes EG, *et al.* Electrocardiographic findings in patients with polycythemia vera [J]. Int J Med Sci, 2012, 9(1): 93 - 102
- 19 Chen MA. Heart failure with preserved ejection fraction in older adults [J]. Am J Med, 2009, 122(8): 713 - 723

(收稿日期:2017 - 10 - 18)

(修回日期:2017 - 10 - 25)