肢端肥大症患者心脏病变的磁共振研究进展

郭晓鹏　幸　兵

摘　要　心脏病变是肢端肥大症患者最常见且最严重的合并症，是患者最主要的死亡原因，严重影响患者的生活质量。心脏病变主要表现为左心室及室间隔肥厚、左心室舒张功能障碍、心室腔增大、瓣膜疾病、心力衰竭等。超声心动图是临床中评估肢端肥大症患者心脏病变的一线方法，但心肌纤维化、心肌水肿、区域性灌注减低及区域心肌运动不协调等近年来新发现的病变无法由超声心动图评估。随着技术的更新进展，心脏磁共振目前已可精确测量以上心脏病变，并成为评估心肌纤维化及左心室质量及功能的“金标准”。

关键词　心脏磁共振　肢端肥大症　心肌纤维化　心肌肥厚

中图分类号　R445.2　　**文献标识码**　A　　**DOI**　10.11969/j.issn.1673-548X.2018.08.003

肢端肥大症患者由于血中过量生长激素（growth hormone，GH）及胰岛素样生长因子 1（insulin - like growth factor 1，IGF - 1）的长期慢性刺激，导致全身各系统脏器增生肥大[1]。患者临床主要表现为面容改变、手足肢端增粗、高血压、糖耐量改变等。心脏是肢端肥大症患者全身各系统中受累最严重的器官，该类患者心脏病变被统称为“肢端肥大症性心肌病”[2~6]。超声心动图是临床中评估肢端肥大症患者心脏病变的一线方法，可发现病变包括心脏左心室及室间隔肥厚、左心室舒张功能下降、多心室腔扩大、升主动脉根部内径增宽、瓣膜狭窄及关闭不全等[4]。但近年来最新研究发现，心肌纤维化、心肌灌注减低、心肌水肿、区域心肌运动不协调等病变在很大程度上影响患者生活质量及远期生存率，以上所述病变无法应用超声心动图作出准确测量及评估[5]。

随着组织特性成像技术（mapping）及心肌延迟强化等技术的发展，心脏磁共振（cardiac magnet resonance imaging，CMRi）对心脏病变的评估变得更加全面，且检查范围可完全覆盖以上心脏病变[7~13]。目前 CMRi 已凭借其结果的高精确度、可重复性好及低变异度成为了临床上评估心肌纤维化、心脏功能及左室质量的“金标准”[14~16]。国外几所大型医学中心已应用 CMRi 对肢端肥大症患者心脏病变进行了研究及随访[7~13]。而国内目前仍无应用 CMRi 对肢端肥大症患者进行心脏病变的研究。

一、肢端肥大症患者心脏病变

1. 心脏病变总述：心脏病变是肢端肥大症患者最常见且最严重的合并症，是患者死亡的最主要原因[5, 17, 18]。随病程延长，患者发生心脏病变的概率逐渐增加，病程超过 10 年的肢端肥大症患者绝大多数发生心血管系统病变；高血压、糖尿病、高脂血症、吸烟等危险因素可加速肢端肥大症患者心脏病变的发生及恶化。若肢端肥大症患者未经任何有效治疗，几乎所有患者将于诊断后 15 年内死亡[5, 6, 17]。

GH 及 IGF - 1 可直接作用于心肌细胞上的特殊受体，增加心肌细胞内 RNA 复制及蛋白质合成，促进心肌细胞体积增大并导致心肌肥厚发生[19~21]；GH 可促进胶原蛋白在心肌细胞间质沉积并导致心肌间质纤维化形成，影响心脏舒张及收缩功能；GH 可导致心肌细胞间质中淋巴细胞浸润，进而发生心肌细胞无菌性炎性反应而破坏细胞收缩功能[22]；过量 GH 可激活肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统，引起全身钠水潴留，致动脉血压升高及心脏后负荷增加，如此长期作用导致心肌肥厚、心腔扩大及心脏功能受损[5]。以上所述内在机制的综合作用导致肢端肥大症患者心脏病变大致呈现为 3 个发展阶段[5, 23]：①心肌向心性肥厚而心脏功能正常或增强；②心肌肥厚加重且心房心室腔增大，静息状态下舒张功能下降而运动状态下收缩功能下降；③心脏结构进一步受累，心脏收缩功能及舒张功能均显著下降，最终发展为充血性心力衰竭。

2. 心脏结构病变：肢端肥大症患者心脏结构病变主要表现为左心室及室间隔心肌肥厚、心房心室腔扩

基金项目：北京协和医学院研究生创新基金资助项目（XE0200000703987）

作者单位：100730　中国医学科学院北京协和医院神经外科

通讯作者：幸兵，教授，主任医师，博士生导师，电子信箱：xingbingemail@aliyun.com

大、心脏瓣膜狭窄或关闭不全、升主动脉及主肺动脉根部内径增粗[2,5,23]。既往关于心脏结构病变的超声心动图研究较为充分,心肌肥厚(20% ~90%)及心腔扩大(20%)是患者最常见的心脏早期结构病变,该结构病变可发生在心脏功能障碍之前[2,4~6,17,21~23]。GH 及 IGF-1 水平升高与心脏结构病变密切相关,年龄增加及病程延长是心脏结构病变的独立危险因素[4]。心肌纤维化也是肢端肥大症患者心脏病变较为常见的表现,是指在心肌的正常组织结构间胶原纤维过量积聚导致心脏组织中胶原纤维浓度显著升高。心肌肥厚及心肌纤维化是心室重构的主要原因,影响心脏的收缩及舒张功能。

3. 心脏功能障碍:心脏舒张功能下降是肢端肥大症患者心脏功能下降的主要表现,在患者心脏病变的早中期即可发生;此阶段由于患者心脏处于高活性状态,收缩功能可正常甚至增强[5]。随心脏病变进一步发展,心脏间质胶原沉积及纤维化以及心肌细胞的炎症破坏,导致心脏舒张功能进一步下降,并影响心脏收缩功能。若患者仍未进行治疗,血液循环中 GH 及 IGF-1 未得到有效控制,患者心脏收缩功能将进一步下降而导致临床心功能不全甚至心力衰竭,最终导致患者死亡[5,17]。肢端肥大症患者心脏收缩功能异常还可表现为左心室收缩同步性受损(left ventricular dyssynchrony, LVD)。LVD 指左心室不同区域心肌收缩时发生不协调运动,可导致心脏射血分数下降及舒张功能障碍并可作为心力衰竭的独立危险因素。LVD 与左心室肥厚关系密切,可发生在左心室功能及结构发生异常之前,因此可作为肢端肥大症患者心脏早期病变的观察指标之一。

二、心脏磁共振的优势

集 Mapping 技术、延迟强化技术、心肌灌注成像技术、电影序列等于一身的 CMRi 具有多序列、任意平面成像、时间空间分辨率高、无电离辐射、客观记录、可重复性好等优势,而且可在单次扫描中可完成心脏各个腔室结构、各分段收缩舒张功能、心肌活性及心肌纤维化的评估,正在越来越多的应用于临床中[12]。CMRi 对心腔容量的计算不基于任何数据模型,因而成为评价心腔容量和心肌质量最准确的技术。目前 CMRi 已成为诊断心肌纤维化、左心室质量及功能的"金标准"[14~16]。

CMRi 特有的对心肌纤维化、右心室结构及功能评估、心肌活性评估、心脏分段结构及功能等评估为心脏病变的超早期评估及全面评估提供了可能。心肌纤维化可通过延迟强化技术进行评估诊断。患者静脉注射钆对比剂后,钆可较快地通过毛细血管壁弥散至组织细胞间隙,但不能进入结构正常的心肌细胞内;随灌注时间延长,细胞间隙对比剂浓度可迅速下降,延迟扫描时则不表现为强化。心肌纤维化患者心肌细胞间质中含有大量胶原纤维,间质空间增大,导致对比剂在间质中停留时间延长,因此在延迟强化扫描时表现为纤维化的部分心肌呈高信号。电影序列可以存储心脏运功状态的动态图像,清晰显示心室运动及形态等信息,经电脑测算后可得到心室质量及质量指数、心室容积、射血分数、心排出量等结果,其应用可显著提高测算的时间及空间分辨率,并实现心脏功能左右心室分别评估。超声心动图将左心室假定为几何球体计算,在心肌肥厚、室壁瘤形成及心肌梗死时,心室容积有较大误差,而 CMRi 采用叠加算法逐层勾画,不需要假设球体直接计算心室体积,保证了心脏功能测量结果的可靠性[7]。心肌灌注成像观察钆对比剂通过心肌时的信号改变,信号减低时则提示该部分为缺血心肌,其可在心脏超声探及梗死前发现区域化心肌灌注减低,早期协助诊断心肌缺血。mapping 可以直接对心肌组织的 T_1/T_2 值进行定量测量,并计算心肌细胞外容积(extracellular volume, ECV),而 ECV 占整个心肌组织的百分比改变与心肌纤维化相关。Mapping 还可定量记录各区域心肌特征数值,减少传统评估的主观性,增加评价的可重复性,协助纵向研究心脏病变的整个病理生理过程。

三、心脏磁共振对肢端肥大症患者心脏病变评估

CMRi 在肢端肥大症患者心脏病变的评估已涉及左心室质量、左心室质量指数、心室壁厚度、左心室容积、心室收缩功能及舒张功能、心肌纤维化、心肌细胞外容积等。以上指标的应用使得肢端肥大症患者心脏结构及功能的评估更加精确,且对患者心脏病变术前评估及术后随访更为全面。

1. 左心室肥厚:CMRi 可发现肢端肥大症患者左心室壁及室间隔增厚,左心室质量及左心室质量指数增加。超声心动图诊断肢端肥大症患者左心室肥厚的发生率为 20%(年轻且病程短的患者)~90%(合并高血压且病程长的患者),而 CMRi 对左心室肥厚的诊断率与超声心动图存在差异。Silva 等[8]纳入 40 例活动期肢端肥大症患者进行 CMRi 评估后发现左心室肥厚发生率为 5%,远低于同组超声心动图所示(31%)。而 Bogazzi 等[7]对 14 例初治患者的 CMRi 研究中发现左心室肥厚发生率(72%)却远高于超声

心动图所示发生率(36%),且该组 CMRi 可诊断出超声心动图所示全部左心室肥厚患者。两研究中诊断心室肥厚的 CMRi 标准不同是导致诊断率不一致的最主要原因,前者应用 Maceira 及 Macedo 提出的左心室肥厚 CMRi 诊断标准,该临界值基于南美洲及欧洲人群,适用人群范围较后者更为广泛。其次,超声心动图算法将心脏看作为扁椭球模型,可能高估高血压患者及心肌病患者的左心室肥厚发生率。因此,左心室肥厚实际发生率可能低于超声心动图对左心室肥厚的诊断率[8]。

2. 心脏收缩功能:肢端肥大症患者就诊时心脏病变多处于早中期阶段,因此心脏收缩功能障碍发生率较低而舒张功能障碍较为常见。既往 CMRi 研究结果表明,活动期肢端肥大症患者入院时心脏收缩功能下降发生率为 0,与同组超声心动图评估的发生率一致[7~10]。

3. 心脏脂肪沉积:肢端肥大症患者病程中全身脂肪发生再分布,主要表现为内脏脂肪及皮下脂肪量减少,而肝内脂质沉积及骨骼肌间脂肪量增加。糖耐量异常可加速患者体内脂肪再分布,而心脏病变一直被推测为与心肌间脂肪沉积有关。Winhofer 等[13]对心脏脂质成分进行分析后指出,肢端肥大症患者心脏脂质含量并未增加,甚至较对照组患者稍有下降;据此可知心脏间质并未发生明显脂质沉积,且脂肪再分布可能与肢端肥大症患者心脏病变无关。

4. 心肌纤维化:心肌纤维化是心脏功能障碍的结构基础,20 世纪几项尸检研究发现肢端肥大症患者心肌纤维化发生率在 50% 以上[7]。CMRi 诊断心肌纤维化以增强相心肌发生延迟强化为诊断标准,是诊断心肌纤维化的金标准。肢端肥大症患者 CMRi 诊断心肌纤维化发生率约为 0 ~ 13.5%,与近期等对多种族健康志愿者心脏纤维化的发现率(9.2%)接近,但远低于尸检研究结果[7,8]。由于尸检研究当时对于肢端肥大症不能做到早期诊断且无有效治疗方法,因此患者循环中长期未控制的高水平 GH 以及全身多系统合并症可促进心肌纤维化形成。虽然 CMRi 是心肌纤维化最精确的影像学评估方法,但其仍可能无法显示间质胶原的早期沉积,因此 CMRi 未探查到心肌纤维化并不一定代表纤维化在组织学上不存在。进一步的心肌组织学证据及其与 CMRi 表现的相关性研究有待进行。

5. 心肌水肿:对肢端肥大症患者心脏病变的组织学研究表明,心肌水肿是患者心脏病变常见的组织学特征,提示心脏功能的下降。组织水肿在 T_2 Mapping 相呈现高信号,曾用于心脏移植后的心脏排斥反应的精确研究。Gouya 等[9]应用 CMRi 对 15 例肢端肥大症患者 T_2 Mapping 进行研究后指出,患者术前的心肌 T_2 值较志愿者明显增高,提示患者心肌水肿在肢端肥大症患者中普遍存在。

6. 患者治疗后心脏病变随访:肢端肥大症患者经过生长抑素类似物治疗后半年,左心室质量及左心室质量指数有所下降,左心室肥厚较前好转,生化治愈的患者较未治愈患者的左心室质量指数下降程度更大[11]。其他指标方面,治愈患者与未治愈患者在术后远期的改善程度差异无统计学意义。患者治疗后近期与远期的改善程度存在差异。Andreassen 等[10]对肢端肥大症患者手术后近期(3 个月)进行 CMRi 随访发现,术后患者心脏病变并非呈现一直好转趋势,而是在术后近期经历一过性的恶化,表现为患者心室扩大、左心室收缩功能下降、左心室质量指数增加及血浆心房钠尿肽水平增加。Gouya 等[9]指出,肢端肥大症患者心肌 T_2 Mapping 值在手术后 8 天内即可迅速下降,其下降程度与 GH 及 IGF - 1 下降显著相关。该研究表明心肌间质水含量在术后即刻出现显著降低,心肌水肿的消退可作为肢端肥大症患者好转的早期随访指标。

四、展　望

CMRi 依赖 T_1/T_2 Mapping 技术、延迟强化技术、心肌灌注成像技术等对左心室质量、心脏收缩/舒张功能、心脏分节段结构及心肌纤维化做出客观精确评估,近年来逐渐应用于患者心脏病变评估,并成为评估心肌肥厚、心室功能及心肌纤维化的“金标准”。由于其在神经外科尤其是垂体外科的应用研究较少,且其结果与超声心动图所示心脏改变存在一定的差异,CMRi 是否可作为肢端肥大症患者心脏术前评估及术后随访的首选方法仍需研究证实,需要开展更大样本量及前瞻性研究。

参考文献

1 Vilar L, Vilar Cf, Lyra R, *et al*. Acromegaly: clinical features at diagnosis [J]. Pituitary, 2017, 20(1): 22 - 32

2 Mosca S, Paolillo S, Colao A, *et al*. Cardiovascular involvement in patients affected by acromegaly: an appraisal [J]. Int J Cardiol, 2013, 167(5): 1712 - 1718

3 Berg C, Petersenn S, Walensi M, *et al*. Cardiac risk in patients with treatment naive, first - line medically controlled and first - line surgically cured acromegaly in comparison to matched data from the general population [J]. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2013, 121(2): 125 - 132

4 Guo X, Gao L, Zhang S, *et al*. Cardiovascular system changes and related risk factors in acromegaly patients: a case – control study [J]. Int J Endocrinol, 2015, 2015(2):573643

5 Ramoslevi Am, Marazuela M. Cardiovascular comorbidities in acromegaly: an update on their diagnosis and management [J]. Endocrine, 2017, 55(2): 346 – 359

6 Pivonello R, Auriemma Rs, Grasso LF, *et al*. Complications of acromegaly: cardiovascular, respiratory and metabolic comorbidities [J]. Pituitary, 2017, 20(1): 46 – 62

7 Bogazzi F, Lombardi M, Strata E, *et al*. High prevalence of cardiac hypertophy without detectable signs of fibrosis in patients with untreated active acromegaly: an in vivo study using magnetic resonance imaging [J]. Clin Endocrinol:Oxf, 2008, 68(3): 361 – 368

8 Silva CM, Gottlieb I, Volschan I, *et al*. Low frequency of cardiomyopathy using cardiac magnetic resonance imaging in an acromegaly contemporary cohort [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2015, 100(12): 4447 – 4455

9 Gouya H, Vignaux O, Le Roux P, *et al*. Rapidly reversible myocardial edema in patients with acromegaly: assessment with ultrafast T_2 mapping in a single – breath – hold MRI sequence [J]. AJR Am J Roentgenol, 2008, 190(6): 1576 – 1582

10 Andreassen M, Faber J, Kjaer A, *et al*. Cardiac effects of 3 months treatment of acromegaly evaluated by magnetic resonance imaging and B – type natriuretic peptides [J]. Pituitary, 2010, 13(4): 329 – 336

11 Bogazzi F, Lombardi M, Strata E, *et al*. Effects of somatostatin analogues on acromegalic cardiomyopathy: results from a prospective study using cardiac magnetic resonance [J]. J Endocrinol Invest, 2010, 33(2): 103 – 108

12 Warszawski L, Kasuki L, Sa R, *et al*. Low frequency of cardniac arrhythmias and lack of structural heart disease in medically – naive acromegaly patients: a prospective study at baseline and after 1 year of somatostatin analogs treatment [J]. Pituitary, 2016, 19(6): 582 – 589

13 Winhofer Y, Wolf P, Krssak M, *et al*. No evidence of ectopic lipid accumulation in the pathophysiology of the acromegalic cardiomyopathy [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2014, 99(11): 4299 – 4306

14 Pennell DJ, Sechtem UP, Higgins CB, *et al*. Clinical indications for cardiovascular magnetic resonance (CMR): consensus panel report [J]. Eur Heart J, 2004, 25(21): 1940 – 1965

15 Rickers C, Wilke Nm, Jerosch – Herold M, *et al*. Utility of cardiac magnetic resonance imaging in the diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy [J]. Circulation, 2005, 112(6): 855 – 861

16 Bellenger NG, Davies LC, Francis JM, *et al*. Reduction in sample size for studies of remodeling in heart failure by the use of cardiovascular magnetic resonance [J]. J Cardiovasc Magn Reson, 2000, 2(4): 271 – 278

17 Abreu A, Tovar AP, Castellanos R, *et al*. Challenges in the diagnosis and management of acromegaly: a focus on comorbidities [J]. Pituitary, 2016, 19(4): 448 – 457

18 Lugo G, Pena L, Cordido F. Clinical manifestations and diagnosis of acromegaly [J]. Int J Endocrinol, 2012, 2012(1):540398

19 Volterrani M, Desenzani P, Lorusso R, *et al*. Haemodynamic effects of intravenous growth hormone in congestive heart failure [J]. Lancet, 1997, 349(9058): 1067 – 1068

20 Fu ML, Tornell J, Schulze W, *et al*. Myocardial hypertrophy in transgenic mice overexpressing the bovine growth hormone (bGH) gene [J]. J Intern Med, 2000, 247(5): 546 – 552

21 Colao A, Ferone D, Marzullo P, *et al*. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management [J]. Endocr Rev, 2004, 25(1): 102 – 152

22 Arias MA, Pachon M, Rodriguez – Padial L. Ventricular tachycardia in acromegaly [J]. Rev Port Cardiol, 2011, 30(2): 223 – 226

23 Powlson AS, Gurnell M. Cardiovascular disease and sleep – disordered breathing in acromegaly [J]. Neuroendocrinology, 2016, 103(1): 75 – 85

(收稿日期:2017 – 10 – 24)
(修回日期:2017 – 11 – 06)

(接第 71 页)

12 Newman MJ. Abstract 4286: Development of a safe and effective systemically administered multiple Toll – like receptor (TLR) agonist for anti – tumor immunotherapy[J]. Cancer Res, 2015, 75(Suppl 15): 4286 – 4286

13 Diao Y, Wang X, Wan Y, *et al*. Antitumor activity of a novel small molecule TLR7 agonist via immune response induction and tumor microenvironment modulation. [J]. Oncol Rep, 2016, 35(2):793 – 795

14 徐晓明, 尹春梅, 严志凌,等. 云南汉族人群 TLR9 基因多态性与宫颈癌发生及发展的相关性[J]. 贵阳医学院学报, 2017, 42(1):21 – 25

15 吴春香, 薛超, 廖蕴华,等. TLR4 基因 1837A/G 多态性与广西汉族人群原发抗中性粒细胞胞浆抗体相关性小血管炎的相关性[J]. 广东医学, 2015(4):528 – 531

16 杨海波, 甘丽英, 谢恺庆. TLR4 基因 Asp299Gly 位点和 Thr399Ile 位点多态性与肺结核及结核性胸膜炎遗传易感性的研究[J]. 广西医科大学学报, 2016, 33(2):217 – 220

17 公欣海, 王永华, 邵世修,等. TLR4 信号通路参与膀胱癌免疫逃逸机制的研究[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2013, 20(16):1217 – 1220

18 Castaño – Rodríguez N, Kaakoush NO, Pardo AL, *et al*. Genetic polymorphisms in the Toll – like receptor signalling pathway in Helicobacter pylori, infection and related gastric cancer[J]. Human Immunol, 2014, 75(8):808 – 815

19 范尧夫. 胃癌癌前病变发病危险因素的流行病学调查及痰瘀阻滞型与 TLR4 基因多态性的相关性研究[D]. 南京:南京医科大学, 2013

20 Shen Y, Bu M, Zhang A, *et al*. Toll – like receptor 4 gene polymorphism downregulates gene expression and involves in susceptibility to bladder cancer[J]. Tumor Biol, 2015, 36(4):2779 – 2784

(收稿日期:2017 – 11 – 17)
(修回日期:2017 – 11 – 27)