doi:10.11659/jjssx.09E023071

·临床研究·

心脏磁共振心肌延迟强化对肥厚型心肌病心源性猝死发生风险预测价值研究

刘力榛[1,2],陈家飞[1,2],罗 俊[1,2] (1.陆军军医大学第一附属医院放射科,重庆 400038;2.陆军军医大学第一附属医院7T磁共振转化医学中心,重庆 400038)

[摘 要] **目的** 研究心脏磁共振(CMR)心肌延迟强化(LGE)对肥厚型心肌病(HCM)心源性猝死(SCD)长期风险的预测价值。**方法** 选取我院2013年10月至2020年6月接受CMR-LGE的HCM患者81例为研究对象,统计所有患者的基本资料、5年HCM-SCD风险评分、LGE值及SCD发生率。*Pearson*相关性分析HCM患者LGE值与5年HCM-SCD风险评分的相关性,同时绘制*ROC*曲线计算LGE值对HCM患者SCD发生的预测效能。**结果** HCM患者的LGE值随着5年HCM-SCD风险评分增加而明显升高($P<0.01$);*Pearson*相关性分析显示,HCM患者LGE值与5年HCM-SCD风险评分呈正相关($r=0.704$,$P<0.01$);*ROC*曲线分析显示,LGE值预测HCM患者SCD发生风险的*AUC*为0.892,同时LGE≥5.47是最佳阈值,其诊断敏感度为100%、特异度为66.67%;*Kaplan-Meier*生存分析结果显示,LGE≥5.47组的存活率明显低于LGE<5.47组($P<0.01$)。**结论** HCM患者LGE值能够有效预测患者SCD的发生风险,当HCM患者LGE≥5.47%时,应考虑提前给予植入型心律转复除颤器进行一级预防,以完善HCM患者的SCD风险分层。

[关键词]心脏磁共振;心肌延迟强化;肥厚型心肌病;心源性猝死;风险预测价值
[中图分类号]R445.2 [文献标志码]A [收稿日期]2023-09-18

Value of cardiac magnetic resonance late gadolinium enhancement in predicting the risk of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy

LIU Li-zhen[1,2], CHEN Jia-fei[1,2], LUO Jun[1,2] (1.Department of Radiology, the First Hospital Affiliated to Army Medical University, Chongqing 400038, China; 2. 7T Magnetic Resonance Imaging Translational Medical Center, the First Hospital Affiliated to Army Medical University, Chongqing 400038, China)

Abstract: Objective To investigate the predictive value of cardiac magnetic resonance (CMR) late gadolinium enhancement (LGE) on the long-term risk of sudden cardiac death (SCD) in hypertrophic cardiomyopathy (HCM). **Methods** A total of 81 patients with HCM who received CMR-LGE in our hospital from October 2013 to June 2020 were selected as the study subjects, the basic data, 5-year HCM-SCD risk score and LGE values of all patients, and the incidence of SCD were counted. *Pearson* correlation analysis was used to analyze the correlation of LGE values and 5-year HCM-SCD risk score in patients with HCM, and *ROC* curves was drawn to calculate the predictive efficacy of LGE values on the occurrence of SCD in patients with HCM. **Results** The LGE values of patients with HCM increased significantly with the 5-year HCM-SCD risk score increasing ($P<0.01$); *Pearson* correlation analysis showed that the LGE values of patients with HCM was positively correlated with 5-year HCM-SCD risk score ($r=0.704$, $P<0.01$); The *ROC* curve analysis revealed that the *AUC* of LGE values of patients with HCM predicting the risk of SCD in patients with HCM was 0.892, meanwhile, the LGE≥5.47 was the optimal threshold, with diagnostic sensitivity of 100%, and the specificity of 66.67%; The results of the *Kaplan-Meier* survival analysis showed that the survival rate of the LEG≥5.47 group was significantly lower than that of the LGE<5.47 group ($P<0.01$). **Conclusion** The LGE value of patients with HCM can effectively predict the risk of SCD. When the LGE value of HCM patients is ≥5.47%, implantable cardioverter defibrillator should be considered for primary prevention in advance to improve the risk stratification of SCD in HCM patients.

Keywords: CMR; late gadolinium enhancement; hypertrophic cardiomyopathy; sudden cardiac death; risk predictive value

肥厚型心肌病(hypertrophic cardiomyopathy, HCM)是心血管内科常见的遗传性心脏疾病,是导致青壮年人群心源性猝死(sudden cardiac death, SCD)的主要原因,此外还会导致心力衰竭和恶性心律失常等并发症,严重危害青壮年人群生命健康。临床数据显示,HCM患者通常年死亡率为1.0%~2.0%,但其中10.0%~20.0%的患者因SCD相关并发症导致年死亡率达5.0%,此外出现心力衰竭或心房颤动并发栓塞性卒中的患者具有更高死亡率[1]。研究表明,HCM患者的临床表现、遗传表型、疾病病程和总体预后质量存在明显的异质性,由于其具有多种表型谱,因此临床表现可发生在生命的任何阶段,其中多数患有SCD的HCM患者几乎没有临床症状[2]。目前虽有部分临床标志物用于评估HCM风险分层,但指南策略仍很难对所有HCM进行SCD风险预测[3]。植入型心律转复除颤器(implantable cardioverter defibrillator, ICD)是HCM

出现SCD最有效的一级预防手段,因此预防性植入ICD是降低HCM患者SCD风险的重要措施。然而现阶段植入ICD用于SCD的标准相对模糊,欧洲心脏病学会(European Society of Cardiology, ESC)推荐使用5年HCM-SCD风险评分作为标准[4],但该风险评分可能不足以识别SCD风险最高的患者,因此改进HCM患者SCD风险分层方法意义重大。临床研究表明,源自心肌结构紊乱和纤维化区域的室性快速心率失常是HCM患者出现SCD的重要病理机制[5]。而心脏磁共振(cardiac magnetic resonance, CMR)联合心肌延迟强化(late gadolinium enhancement, LGE)技术可以无创和高精度地识别心肌纤维化,并被证明是多种非缺血性心肌病不良结局的标志物[6]。最新研究开始将其作为完善HCM中SCD风险评估的方法,然而研究结果仍显示出差异[7]。因此,笔者就HCM患者LGE值与5年HCM-SCD风险评分相关性以及LGE值对SCD发生的预测效能进行研究,旨在为完善HCM-SCD风险评估提供指导。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取我院2013年10月至2020年6月接受CMR-LGE的HCM患者81例为研究对象,所有患者年龄≥18岁且符合HCM临床诊断标准[8],未合并其他可导致类似肥厚心脏的疾病或全身疾病。排除标准:合并恶性肿瘤、阻塞性冠状动脉疾病、持续室性心动过速、法布雷病、主动脉狭窄、系统性高血压或心肌淀粉样变等疾病;既往植入ICD或其他不兼容设备;有膈肌切除术史或酒精消融术史;处于妊娠期;失访。本研究经我院伦理委员会审核批准(伦理批号:BIIT20230109KX),且所有受试者均知情同意。

1.2 仪器与检查方法

所有受试者均采用3.0 T磁共振扫描仪,6通道体表线圈和6通道体部线圈。非增强CMR短轴位左室电影序列,从二尖瓣到心尖部位的连续图像(患者闭气回顾式采集模式),扫描序列为自由稳态进动(steady-state free precession, SSFP)序列;扫描参数为:视野(270~325) mm×(330~400) mm,矩阵146×256,层厚6 mm, TR/TE 59.2~61.5 ms/1.45~1.51 ms,翻转角46°~50°。LGE图像采集过程:肘静脉灌注扫描注射剂量为0.1 mL/kg多它灵,注射速度为4~6 mL/s,并以相同流速注射20 mL生理盐水进行冲刷;之后以0.3 mL/kg的剂量注射多它灵,注射速度为2.5 mL/s,并以相同流速注射20 mL生理盐水进行冲刷;10 min后,行LGE相位敏感反转恢复(phase sensitive inversion recovery, PSIR)序列从二尖瓣到心尖扫描,扫描参数为:视野(262~300) mm×(350~400) mm,矩阵256×144,层厚8 mm, TR/TE 650~950 ms/1.94~1.97 ms,翻转角20°。

1.3 LGE值计算

采用心脏磁共振图像专用软件cvi42进行图像分析与处理,由高年资影像科医师评估和勾画LGE轮廓,将所有短轴切片上轮廓的LGE面积乘以切片厚度,得出延迟增强的总体积(以g为单位),随后计算出心肌总体积(心肌密度为1.05 g/m^3),LGE值为延迟强化心肌占左心室心肌质量的百分比。

1.4 5年HCM-SCD风险评分

评估所有HCM患者SCD发生的危险因素,包括:①一级或其他亲属HCM相关猝死史;②左室壁肥厚(最大厚壁≥30 mm);③年龄<30岁且24 h动态心电图监测显示非持续性室性心动过速(≥3次连续室搏动,≥120次/分);④不明原因的晕厥,且满足神经心源性疾病;⑤直立运动期间血压反应异常。根据5年HCM-SCD风险评分标准[9]将患者分为低危组(<4.0%)、中危组(4.0%~<6.0%)和高危组(≥6.0%),分别52例、18例和11例。

1.5 SCD

SCD定义标准:无任何危及生命的前期临床表现的患者在出现任何可能被解释为心脏起源症状后1 h内发生意外的突然死亡。此外,本研究中,如果患者从心脏骤停中成功复苏(有记录的心室纤维化)或从ICD接受适当的除颤干预,潜在致命的心血管事件被认为相当于SCD。

1.6 统计学方法

采用SPSS 25.0软件行数据统计学处理,计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,两组间比较采用配对t检验,三组及以上比较采用方差分析;计数资料以率(%)表示,用χ^2检验进行组间比较,*Pearson*相关性分析LGE值与5年HCM-SCD风险评分的相关性,*ROC*曲线分析LGE值预测HCM患者SCD的发生风险,*Kaplan-Meier*生存分析和*Log-rank*检验用于分析患者远期生存率。P<0.05提示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 患者基线资料和随访结果

81例患者均得到有效随访,平均随访时间为(34.26±11.37)个月,随访期间共出现3例SCD患者,同时出现6例流产SCD患者,经植入ICD电击、除颤或心肺复苏恢复心脏节律。将这9例患者作为SCD组,其余72例患者作为非SCD组。所有患者的基线资料见表1。

表1　患者的基线资料(*n*=81)

项目	分类	HCM患者
性别[例(%)]	男	45(55.56)
	女	36(44.44)
年龄(岁)		49.36±12.41
药物服用史[例(%)]	β受体阻滞剂	71(87.65)
	ACEI/ARB	9(11.11)
	他汀类药物	17(20.99)
	胺碘酮	7(8.64)
NYHA分级[例(%)]	Ⅰ级	34(41.98)
	Ⅱ级	29(35.80)
	Ⅲ级	11(13.58)
	Ⅳ级	7(8.64)
左心室功能参数	LVEF(%)	70.45±10.39
	LVEDV(mL)	119.02±16.60
	左室质量指数(g/m^2)	83.34±12.13
	左心房面积(cm^2)	24.27±3.72
	LV最大值	19.66±4.14
	左室流出道梗阻[例(%)]	42(51.85)
心肌肥厚位置[例(%)]	间隔	56(69.14)
	心尖	20(24.69)
	基底	13(16.05)
LGE(%)		5.34±3.07
5年HCM-SCD风险评分(分)		3.37±1.69

ACEI:血管紧张素转化酶抑制剂;ARB:血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂

2.2　HCM患者LGE值与5年HCM-SCD风险评分的相关性

高危组患者的LGE值明显高于中危组和低危组(P<0.05),中危组患者的LGE值明显高于低危组(P<0.05),LGE值随着5年HCM-SCD风险评分增加而明显升高(P<0.01);*Pearson*相关性分析显示,HCM患者LGE值与5年HCM-SCD风险评分呈正相关(r=0.704,P<0.01),见表2、图1。

2.3　LGE值预测HCM患者SCD发生的*ROC*曲线分析

SCD组患者的LGE值和5年HCM-SCD风险评分均明显高于非SCD组(P<0.05),见表3。*ROC*曲线分析结果显示,LGE值预测HCM患者SCD发生风险的*AUC*为0.892,LGE≥5.47是预测HCM患者SCD发生的最佳阈值,其诊断敏感度为100%、特异度为66.67%(图2a)。同时*Kaplan-Meier*生存分析结果显示,LGE≥5.47组的存活率明显低于LGE<5.47组(P<0.01),见图2b。

表2　3组患者的LGE值比较

组别	*n*	LGE值(%)
低危组	52	1.02±0.78
中危组	18	8.17±6.56
高危组	11	13.36±7.82
F		4.61
P		0.00

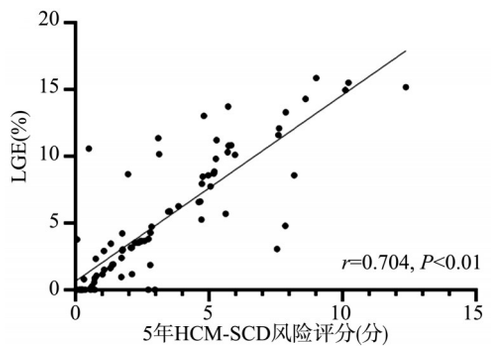


图1　HCM患者LGE值与5年HCM-SCD风险评分的相关性

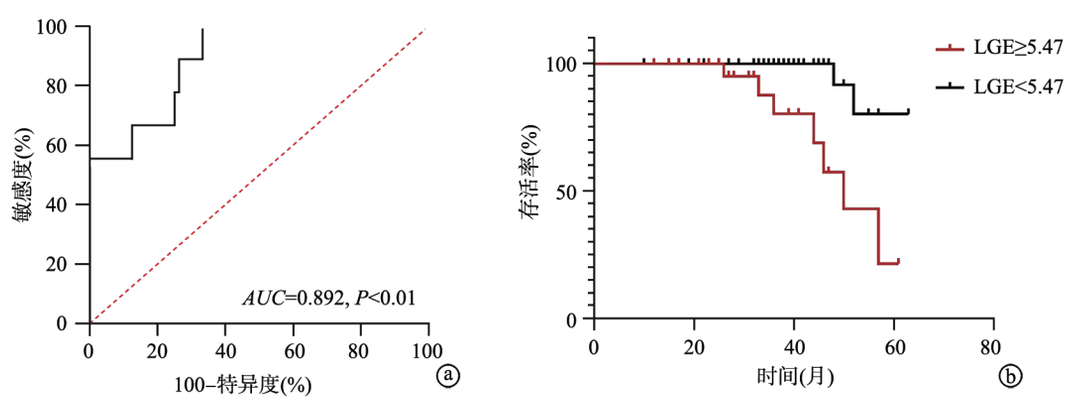
2.4　HCM患者不同LGE值范围的典型病例

典型病例1,患者,男,48岁,LGE值5.12%,CMR电影序列显示左心室间隔壁不均匀增厚,LGE显示相应增厚心肌可见壁间多发斑片状延迟强化,见图3a。

典型病例2,患者,男,53岁,LGE值9.32%,CMR电影序列显示左心室壁弥漫不均匀增厚,LGE显示相应增厚心肌可见壁间多发斑片状延迟强化,见图3b。

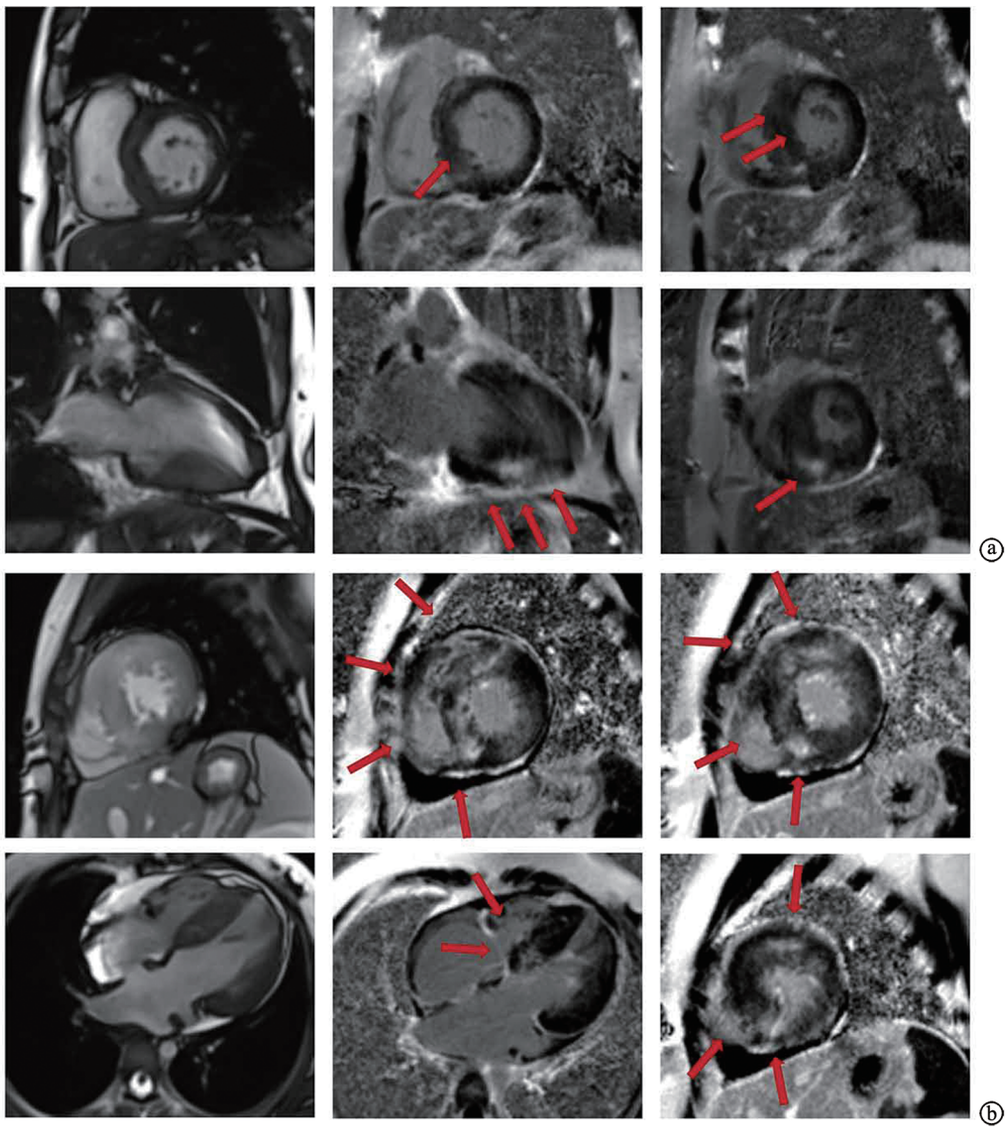
表3　LGE值预测HCM患者SCD发生的效能*ROC*曲线分析

组别	*n*	LGE值(%)	5年HCM-SCD风险评分(分)
SCD组	9	12.02±7.62	8.22±3.34
非SCD组	72	4.50±2.78	2.76±1.29
t		2.94	4.86
P		0.01	0.00



a:LGE值预测HCM患者SCD发生的*ROC*曲线分析;b:LGE≥5.47组与LGE<5.47组的*Kaplan-Meier*生存曲线比较

图2　LGE值预测HCM患者SCD发生风险



a:典型病例1;b:典型病例2 红色箭头:壁间多发斑片状延迟强化

图3 不同LGE值HCM患者典型病例CMR图

3 讨论

SCD是HCM诸多并发症中最严重的并发症。据统计,HCM是青壮年SCD的主要原因,年死亡率为1.0%~2.0%[10]。因此,对SCD进行充分的风险评估是这些以青壮年为主的患者临床管理中不可或缺的因素。相比SCD的二级预防,植入ICD在美国心脏病学会(American College of Cardiology, ACC)、美国心脏协会(American Heart Association, AHA)和ESC拟定的HCM指南中均具有Ⅰ类指征,然而植入ICD用于SCD的一级预防标准较为模糊[11]。2014年ESC诊治指南拟定了一种全新的评估HCM患者5年内SCD的风险模型,即5年HCM-SCD风险评分,其以SCD家族史、超声心动图心功能指标及年龄等指标为依据,通过预估SCD的5年发生风险,以便做出是否开展ICD植入术的决策[12]。目前认为,当5年HCM-SCD风险评分<4.0%,则不建议植入ICD,评分在4.0%~6.0%属于中风险应考虑行ICD,当>6.0%时提示处于SCD高风险,此时应植入ICD进行预防[13]。临床研究表明,相比2003年和2011年AHA拟定的HCM-SCD时间危险分层模型,5年HCM-SCD风险评分具有更高的预测准确性,可计算出风险具体值,实现预测的个体化和可量化性[14]。但5年HCM-SCD风险评分易受客观条件影响,可能不足以识别SCD风险最高的患者。此外,针对高危特征患者预防性一级预防植入ICD比例较低,因此,完善HCM患者SCD风险分层方法尤为迫切。

心肌纤维化是HCM病情进展过程中重要的病理改变,早期以间质纤维化为主,后期逐渐进展为不可逆心肌纤维化,导致心肌传导缓慢和异常,是导致恶

性心律失常和SCD等不良心脏事件的重要因素。CMR是检测心脏结构与功能的主要诊断手段之一。研究表明,心肌纤维化可引起细胞间隙增加,而LGE技术可观察到心肌纤维化区域钆剂聚集,相比正常心肌组织显示出高信号,因此,CMR-LGE技术常被用于评估心肌纤维化程度[15]。李雪莲等[16]的一项Meta分析结果提示,在3 749例HCM患者中,LGE与心肌纤维化程度、SCD和心力衰竭所致死亡存在明显相关性。但研究表明,超过50.0%的HCM患者均表现出LGE,因而LGE数值可能是预测SCD风险更精确的指标[17]。目前,LGE质量和标准差测定法是量化LGE程度的公认方案,其均以LGE作为量化标准。Chan等[18]研究发现,HCM患者的LGE值与SCD事件风险之间存在连续关系,LGE值增加与SCD事件的风险增加有关,并可增强SCD事件风险模型的性能。本研究结果显示,LGE值随着5年HCM-SCD风险评分增加而明显升高,同时HCM患者LGE值与5年HCM-SCD风险评分呈正相关,提示LGE值与HCM患者SCD的发生风险密切相关,与目前文献报道相符[19]。但现阶段对于LGE值预测SCD发生风险的最佳阈值尚存争议。Todiere等[20]研究表明,LGE≥10.0%能有效识别中低5年HCM-SCD风险评分人群不良心脏事件;而Mentias等[21]的研究则认为,LGE≥15.0%是最佳阈值。此外,Greulich等[22]指出,对于长病程HCM患者LGE>5.0%时,临床应考虑植入ICD进行一级预防。本研究通过比较SCD组与非SCD组患者的LGE值,结果显示SCD患者LGE值明显升高,同时通过绘制*ROC*曲线显示,LGE值预测HCM患者SCD发生的*AUC*为0.892,其中LGE≥5.47是最佳阈值,其诊断敏感度为100%、特异度为66.67%,随后*Kaplan-Meier*生存分析结果显示,LGE≥5.47组的存活率明显低于LGE<5.47组,证实LGE≥5.47%可能是HCM患者SCD风险的敏感预测因子,将LGE值作为风险修正来扩展和完善已建立的SCD风险模型,可指导临床医师更有效地识别潜在SCD风险人群。但本研究样本量较少,研究结果可能与群体趋势存在偏差,需后续增加样本量和制定更严格纳排、诊断标准进行深入研究。此外,LGE目前已被证实在心肌瘢痕和心肌纤维化相关疾病中显示出较好的诊断、鉴别及预后评估价值,尤其适用于心肌梗死、心肌炎症等引起的心肌替代性纤维化,而对于心肌淀粉样变性等疾病引起的浸润性纤维化,未来仍需更深入的临床和基础研究数据。

综上所述,HCM患者LGE值能够有效预测患者SCD的发生风险,当HCM患者LGE≥5.47%时,应考虑提前植入ICD进行一级预防,这对于降低HCM患者SCD发生风险和完善HCM-SCD风险分层具有重要临床意义。

[参考文献]

[1] Ullal AJ, Abdelfattah RS, Ashley EA, et al. Hypertrophic cardiomyopathy as a cause of sudden cardiac death in the young: a meta-analysis[J]. Am J Med, 2016: 486-496. doi: 10.1016/j.amjmed.2015.12.027.

[2] Kelley-Hedgepeth A, Maron MS. Imaging techniques in the evaluation and management of hypertrophic cardiomyopathy[J]. Curr Heart Fail Rep, 2009, 6(3): 135-141. doi: 10.1007/s11897-009-0020-x.

[3] 陈刘林,郝春艳. 肥厚型心肌病患者心源性猝死风险的识别及预防[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2021, 20(11): 871-875. doi: 10.11915/j.issn.1671-5403.2021.11.183.

[4] Elliott PM, Anastasakis A, Borger MA, et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the task force for the diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC)[J]. Eur Heart J, 2014, 35(39): 2733-2779. doi: 10.1093/eurheartj/ehu284.

[5] 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]. J Am Coll Cardiol, 2010, 56(11): 875-887. doi: 10.1016/j.jacc.2010.05.007.

[6] 叶 菡,王 黎,舒茂琴,等. 室间隔射频消融术在梗阻性肥厚型心肌病中的应用[J]. 局解手术学杂志, 2020, 29(4): 333-336. doi: 10.11659/jjssx.12E019148.

[7] 冯钰玲,吴兴强,张天悦,等. 心脏MR钆延迟强化预测肥厚型心肌病不良终点事件的Meta分析[J]. 磁共振成像, 2023, 14(11): 31-37. doi: 10.12015/issn.1674-8034.2023.11.006.

[8] 国家心血管病中心心肌病专科联盟,中国医疗保健国际交流促进会心血管病精准医学分会"中国成人肥厚型心肌病诊断与治疗指南2023"专家组. 中国成人肥厚型心肌病诊断与治疗指南2023[J]. 中国循环杂志, 2023, 38(1): 1-33. doi: 10.3969/j.issn.1000-3614.2023.01.001.

[9] Elliott PM, Anastasakis A, Borger MA, et al. 2014 ESC guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy[J]. Kardiologia Polska, 2014, 72(11): 1054-1126. doi: 10.5603/KP.2014.0212.

[10] 彭 程,张 瑶. 肥厚型心肌病发生心源性猝死的危险因素研究新进展[J]. 心血管康复医学杂志, 2017, 26(5): 574-577. doi: 10.3969/j.issn.1008-0074.2017.05.30.

[11] 李晓宏,徐 伟,吉文庆,等. 植入型心律转复除颤器在心脏性猝死一级和二级预防中的应用[J]. 中华心律失常学杂志, 2010, 14(1): 15-18. doi: 10.3760/cma.j.issn.1007-6638.2010.01.005.

[12] Maron BJ, Casey SA, Chan RH, et al. Independent assessment of the european society of cardiology sudden death risk model for hypertrophic cardiomyopathy[J]. Am J Cardiol, 2015, 116(5): 757-764. doi: 10.1016/j.amjcard.2015.05.047.

[13] Constantinos O, Fatima J, Menelaos P, et al. A novel clinical risk prediction model for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy (HCM risk-SCD)[J]. Eur Heart J, 2014, 35(30): 2010-2020. doi: 10.1093/eurheartj/eht439.

[14] 朱苏徽,李 瑶,黄 为,等. 2014年欧洲肥厚型心肌病诊断及治疗指南心脏性猝死事件风险评估模型在中国的适用性分析[J]. 中华心血管病杂志, 2017, 45(5): 404-408. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2017.05.008.