DOI:10.16016/j.1000-5404.2004.22.038
第26卷第22期 第三军医大学学报 Vol. 26, No. 22
2074 2004年11月 ACTA ACADEMIAE MEDICINAE MILITARIS TERTIAE Nov. 2004

文章编号:1000-5404(2004)22-2074-03

技术方法

多普勒组织成像评价早期糖尿病心肌病左室舒张功能的实验研究

Experimental study on assessment of left ventricle diastole function in early diabetic cardiomyopathy by Doppler tissue Imaging

王先银[1],李树森[1],廖明松[1],陶 杰[1],杨其江[2],邓 旦[1],李桂兰[1],马琳英[1] ([1]成都军区总医院超声科,成都 610083;[2]解放军第520医院病理诊断室,绵阳 621000)

提 要:目的 探讨利用多普勒组织成像(Doppler tissue imaging, DTI)评价链尿佐诱导的兔糖尿病(diabetes mellitus, DM)模型早期糖尿病心肌病左室舒张功能障碍的价值,以及糖尿病心肌病左室舒张功能障碍的演变规律及发生机制。方法 应用DTI技术测定DM兔左室近二尖瓣的后间隔和侧壁处的DTI各指标:舒张早期速度Ea,舒张晚期速度Aa以及Ea/Aa值,并同10只正常组兔对照。结果 左室舒张功能障碍出现在模型成功复制后4周,随病情发展而加重,病理检查排除了冠状动脉疾病。结论 多普勒组织成像能够发现早期的糖尿病心肌病左室舒张功能障碍。

本研究应用多普勒组织成像(Doppler tissue imaging, DTI)新技术,检测糖尿病(dialetes mellitus, DM)兔心脏近二尖瓣环处室壁运动频谱,旨在探讨糖尿病心肌病早期舒张功能障碍的特点及其发生机制,报告如下。

1 材料与方法

1.1 动物准备

健康新西兰大白兔56只(由四川大学动物中心提供),雌雄不限,体质量1.98~2.25 kg,平均(2.09±0.15)kg。实验前用8%的硫化钠祛除心前区体毛,超声检测前用0.2 ml/kg的剂量"速眠新"肌注,待动物安静后进行检测。

1.2 制备糖尿病模型和分组

56只实验兔用查表法随机抽出10只,作为第1组(正常对照组),其余46只进行糖尿病模型复制,进口药链尿佐(STZ)用0.1 mmol/L无菌枸橼酸钠缓冲液新鲜配成2%溶液,调节pH 4.5,滤菌器除菌。家兔禁食18 h,按65 ml/kg耳缘静脉一次注射STZ溶液,24 h内随机血糖高于3.4 mg/ml,并能稳定5 d即可作为成功模型。模型复制成功后用查表法随机分成4组,即2、4、6、8周检测组。每组10只,剩余的弃掉。

1.3 检测方法

使用美国GE公司System five全身数字化超声心动图仪,探头频率3.6 MHz。同时,System five连接外置式Echopac工作站,图像可存入,其后进行多种方式的分析。将仪器设置为DTI-PW模式,将取样容积置于二尖瓣环的后间隔和侧壁处(心尖四腔心切面),采集DTI频谱存入工作站。实验过程中仪器增益、深度等设置保持不变。上述检查过程中,均同步描记心电图,每一测量点储存3个心动周期图像,取其平均值作为实验结果。病理检查:耳缘静脉推注50 ml空气处死动物,迅速开胸,摘取心脏,生理盐水冲洗干净后用10%甲醛固定48 h后常规制片HE染色,光镜检查摄片,观察心肌病理改变。

1.4 统计学方法

数据用$\bar{x}\pm s$表示,应用SPSS 11.0软件进行单因素方差分析比及组间多重比较。

2 结果

以注射STZ后随机血糖升高大于3.4 mg/ml,且稳定5 d作为制模成功的标准。结果44只动物成功制备模型。血糖均升高到大于3.4 mg/ml,平均(3.98±0.13)mg/ml。实验组在模型成功复制后2周心率减慢,随时间推移,心率有进一步减慢趋势,心率减慢早于左室舒张功能减退的出现;左室近二尖瓣侧壁舒张早期峰速度在模型成功复制后4周出现有统计学意义的降低,到第8周时舒张速度进一步降低,Ea/Aa在1、2组均大于1,到第4周出现Ea、Aa峰的倒置,即Ea/Aa<1,和第1、2组比较有显著差异($P<0.05$),以后Ea/Aa进一步减小,且有融合趋势(图1、2)。Aa在所有组中均无明显变化。左室近二尖瓣环处后间隔舒张早期峰速度以及Ea/Aa变化与侧壁基本吻合(表1)。

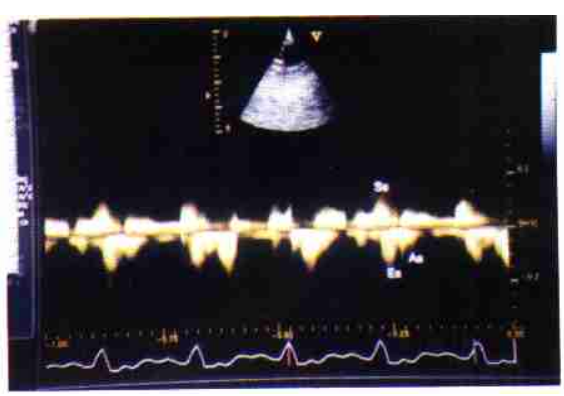


图1 实验兔左室正常组织多普勒频谱

作者简介:王先银(1970-),男,四川省乐山市人,主治医师,主要从事糖尿病多器官损害的超声评价方面的研究。电话:(028)68570465

收稿日期:2003-09-18;修回日期:2004-04-22

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

表 1　对照组与不同 DM 时期心率、Ea(cm/s)、Aa(cm/s)、Ea/Aa 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	侧壁			后间隔			心率
	Ea	Aa	Ea/Aa	Ea	Aa	Ea/Aa	
第 1 组	12.18±0.52	7.91±0.56	1.63±0.08	13.83±0.71	8.47±0.38	1.65±0.06	248.60±2.79
第 2 组	12.38±0.60	8.69±0.73	1.51±0.07	13.33±0.93	8.66±0.66	1.45±0.09	231.62±2.41△
第 3 组	8.10±0.34 *△	9.70±0.34	0.82±0.03 *△	9.45±0.49 *△	9.26±0.72	0.91±0.09 *△	232.56±2.57 *△
第 4 组	7.76±0.34 *△	9.47±0.37	0.81±0.03 *△	8.02±0.54 *△	10.25±0.38	0.75±0.04 *△	212.11±5.67 *△
第 5 组	6.26±0.49 *△#□	9.57±0.63	0.72±0.03 *△	7.04±0.54 *△#	9.63±0.66	0.68±0.03 *△	208.88±4.75 *△

与第 1 组比较, △: $P<0.05$; 与第 2 组比较, *: $P<0.05$; 与第 3 组比较, #: $P<0.05$; 与第 4 组比较, □: $P<0.05$

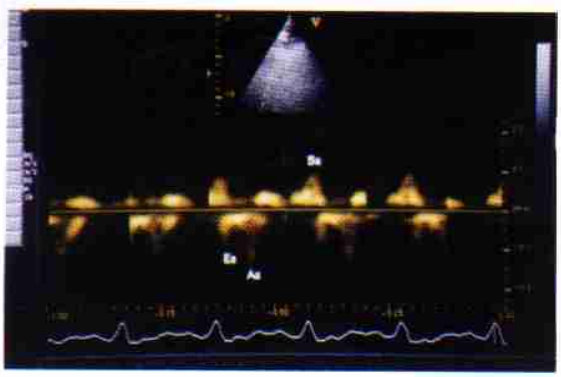


图 2　实验兔的异常组织多普勒频谱(示左室舒张功能降低 Ea< Aa)

HE 染色发现心室肌细胞轻度浊肿, 胞质内出现空泡, 心肌纤维及间质纤维结构紊乱, 细胞边界不清, 微血管充血(图 3、4)。以上病变出现在第 4 周, 并且随时间的推移有加重趋势。但冠状动脉未见粥样硬化斑块。

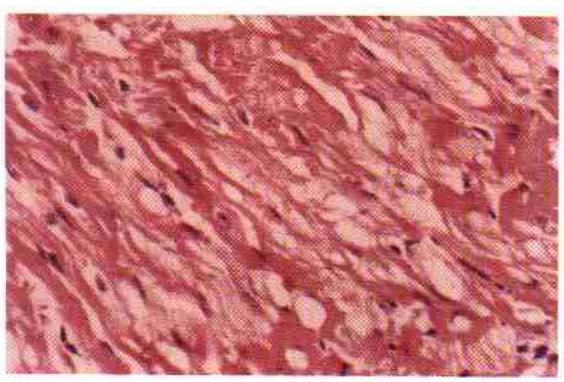


图 3　心室肌细胞轻度浊肿, 胞质内空泡形成, 细胞边界不清　(HE× 40)

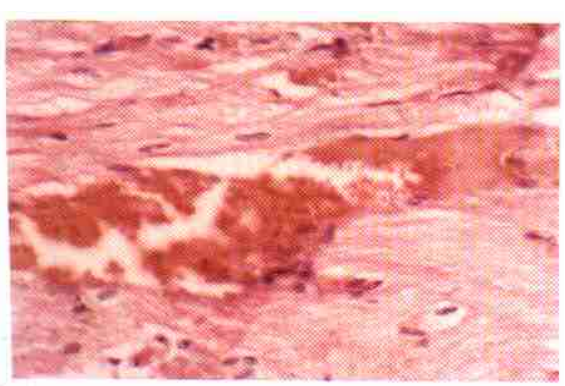


图 4　微小血管充血, 心室肌细胞轻度浊肿, 横纹不清　(HE× 40)

3　讨论

糖尿病心肌病是糖尿病的主要合并症之一, 它以心肌肥大、心肌纤维化、细胞水平钙转运缺陷、心肌收缩蛋白胶原形成和脂肪酸代谢异常等为特征的一种独特的心肌病变。临床分为亚临床和临床阶段, 前者无任何临床表现, 可有左室舒张功能障碍, 后者可有充血性心衰, 不伴明显动脉粥样硬化和高血压。糖尿病心肌病的形成与糖、脂代谢紊乱以及钙、钾转运异常有关, 也与微血管狭窄、微动脉瘤、心肌肥大、胶原结构紊乱、心肌纤维和血管周围纤维变性等有关[1]。

本研究显示, 糖尿病心肌病早期左室舒张功能的减退出现较早, 但晚于心率的减慢, 左室舒张功能的改变主要表现为快速充盈速率的降低和充盈时间的减少, 即 Ea、Ea/Aa 降低以及 Ea、Aa 融合趋势; 而舒张晚期心房收缩产生的左室充盈波速度无显著变化, 及 Aa 在实验期间无明显变化。可能与 Aa 波是由于心房收缩被动产生的, 而糖尿病心肌病早期舒张功能轻度减退后, 在房缩期有一定代偿有关。

影响心脏舒张的因素较为复杂, 其中 4 项较为重要。即胞液 Ca^{2+} 水平、心肌固有的粘弹性特征、肌钙蛋白Ⅰ磷酸化程度、收缩期前负荷。胞液 Ca^{2+} 水平必须下降; 舒张是一个 Ca^{2+} 被摄入肌浆网, 消耗 ATP 和受磷蛋白被磷酸化的过程, 胞液 Ca^{2+} 下降的程度和速度直接影响心脏舒张; 心肌固有的粘弹性特征颇为重要, 它决定室壁的顺应性; 肌钙蛋白Ⅰ磷酸化程度增加, 将增加舒张速率, 反之则降低舒张速率; 收缩期前负荷影响舒张, 在一定范围内, 收缩期前负荷越大, 舒张速率越快[2]。

Fitzl 等[3] 研究证明, DM 大鼠心肌细胞从 2 周起线粒体 Ca^{2+} 摄取减少, 线粒体呼吸率下降, 丙酮酸脱氢酶活性降低, 线粒体产生 ATP 能力下降。由于 Ca^{2+} 被摄入肌浆网、受磷蛋白磷酸化以及肌钙蛋白 I 磷酸化过程都需要消耗 ATP, 因此, ATP 减少将通过影响以上几种途径直接或间接影响心脏的舒张, 导致舒张功能的降低; 另一方面, 由于肌原纤维体积分数降低, 细胞间隙体积增加, 心肌纤维和血管周围纤维变性, 胶原结构紊乱[1,4], 心肌的僵直度增加, 固有的粘弹性特征发生改变, 使室壁的顺应性降低, 导致舒张功能的降低。

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

本研究的病理结果显示，心室肌细胞轻度浊肿，胞质内出现空泡，心肌纤维及间质纤维结构紊乱，细胞边界不清，横纹不清，微血管充血，这些足以使心肌的粘弹性特征发生改变，从而导致舒张功能的降低；再者，舒张的受限将影响心脏的充盈，使收缩期负荷减小，从而减慢舒张速率，室舒张功能进一步恶化。

DTI在检测左室舒张功能减退上较传统的二尖瓣血流多谱勒法敏感，多谱勒超声测定二尖瓣口血流频谱是根据舒张期左房、左室的压力差引起瓣口两侧血流变化来评价左室整体舒张功能的，其检测结果的准确性受很多因素的影响，其中重要因素是左室前负荷的大小，即左室充盈压的高低，在某些情况下会使E/A比值出现伪正常现象。曾欣等[5]通过运用DTI测量二尖瓣环多节段的平均运动速度来评价左室功能的对比研究发现，心尖四腔心切面二尖瓣侧壁缘是评价左室整体功能的最佳节段，检测二尖瓣环侧壁运动幅度可较为准确地反映左室功能，而不受负荷等因素的影响。故本实验所选节段功能检测能够很好地代表左室的整体功能。

本研究显示的糖尿病心肌病左室功能减退的特点与国外报道[6,7]的相一致。但应用TDI检测到的左室舒张功能的减退要早于国外相关报道，说明新技术的应用有利于疾病的早期发现。

总之，DTI技术能够早期发现糖尿病心肌病舒张功能的降低，而舒张功能的降低可以作为糖尿病心肌病亚临床阶段的标志。对早期诊断、早期治疗糖尿病心肌病，有效预防糖尿病心脏并发症的发生和发展具有重要意义。

关键词：多普勒组织成像 糖尿病心肌病 左室舒张功能
中图法分类号：R587.204.51 文献标识码：B

参考文献：

[1] Kamafel W. Diabetic cardiomyopathy. Pathophysiology and clinical implications[J]. Przegl Lek, 2000, 57 Suppl 4: 9—11.
[2] Leite-Moreira A F, Gillebert T C. Nonuniform course of left ventricular pressure fall and its regulation by load and contractile state[J]. Circulation, 1994, 90(5): 2481—2491.
[3] Golfman L S, Takeda N, Dhalla N S. Cardiac membrane Ca^{2+}-transport in alloxan-induced diabetes in rats[J]. Diabetes Res Clin Pract 1996, 31 Suppl: S73—77.
[4] Fitzl G, Martin R, Dettmer D, *et al*. Protective effects of Gingko biloba extract EGb 761 on myocardium of experimentally diabetic rats. I: ultrastructural and biochemical investigation on cardiomyocytes[J]. Exp Toxicol Pathol, 1999, 51(3): 189—198.
[5] 曾 欣，舒先红，何梅先，等. 多普勒组织成像评价左室整体功能最佳部位的选择[J]. 中国超声医学杂志，2002，18(2)：105—107.
[6] Hoit B D, Castro C, Bultron G, *et al*. Noninvasive evaluation of cardiac dysfunction by echocardiography in streptozotocin-induced diabetic rats[J]. J Card Fail, 1999, 5(4): 324—333.
[7] Joffe I I, Travers K E, Perreault-Micale C L, *et al*. Abnormal cardiac function in the streptozotocin-induced non-insulin-dependent diabetic rat: noninvasive assessment with doppler echocardiography and contribution of the nitric oxide pathway[J]. J Am Coll Cardiol, 1999, 34(7): 2111—2119.

（编辑 陈聪连）

（上接2069页）

3 讨论

3.1 胆源性胰腺炎实验室诊断标准

胆源性胰腺炎的诊断方法很多，B超虽然是一项简便、无创伤检查，缺点是敏感性较低，只有60%～70%，尤其对微小结石很难发现。实验室检查可以提供简单、快速、敏感的方法，其中肝功能异常是诊断胆源性胰腺炎的可靠指标，有资料显示血清总胆红素升高是诊断胆源性胰腺炎较敏感的指标，敏感性和特异性分别为84%和42%。血清ALT水平是临床最有用的指标，血清ALT水平越高，诊断胆源性胰腺炎的特异性和阳性率越高，当ALT＞150 U/L时，95%应考虑为胆源性胰腺炎，因此，高度重视肝功的检查，结合B超和CT扫描能尽早做出正确的诊断。腹部B超和CT扫描发现结石或实验室检查有下列指标中的两项不正常者：应考虑胆源性胰腺炎。

3.2 胆源性胰腺炎的外科处理原则

对胆源性胰腺炎的治疗，首先鉴别有无胆道梗阻性病变，凡有胆道梗阻者，应急诊行ERCP和EST取石，引流治疗，无条件行内窥镜时应开腹手术，包括胆囊切除、胆总管切开取石、T管引流，根据需要加做小网膜囊胰腺区引流。对无胆道梗阻者应采取保守治疗，严密观察病情变化，为防止急性胆源胰腺炎的复发，在炎症消退后应早期行胆囊切除术[1]。

3.3 胆源性胰腺炎行腹腔镜胆囊切除术的可行性

在临床上急性胆源性胰腺炎的表现为胆道结石所致胆道病变和继发性急性胰腺炎。原发的胆道病变与继发的胰腺炎，在严重程度上二者不完全一致，有的病情是以胆道疾病为主，有的病情却以胰腺炎为主，处理上有先后与主次之分，胆道无梗阻并以胆道疾病为主的类型，主要采用非手术治疗，待急性炎症消退后，再处理胆道病变，如果要做胆囊切除术，整个治疗就在这一次住院期间进行，不要让病人出院再等以后做择期胆囊手术，以免病人出院后再次发作[2]。胆囊切除术是一相对彻底的手术，而EST、ENBD仅是缓解或部分治疗，在患者的健康状况相对较好及内科支持疗法的基础上，一次性完成根本性治疗，避免留隐患。如仅处理胆管结石或引流胆管，胆囊结石在其后的过程中可继续下落到胆管引起相应的症状。

关键词：胆囊切除术；腹腔镜；急性胆源性胰腺炎
中图法分类号：R657.4 文献标识码：B

参考文献：

[1] 赵玉沛. 胆源性胰腺炎诊断标准与处理原则的探讨[J]. 中华肝胆外科杂志，2002，8(2)：95—96.
[2] 雷若庆，张圣道. 胆石性胰腺炎的外科治疗问题[J]. 中华肝胆外科杂志，2002，8(2)：94—95.

（编辑 张大春）

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net