❖综述

Progresses of cardiac MR in hypertrophic cardiomyopathy

*JIN Fengqiang, LI Zhiyong**

(*Department of Radiology, the First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian* 116011, *China*)

[**Abstract**] Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is the most prevalence heritable cardiomyopathy. Cardiac magnetic resonance (CMR) has an important role in diagnosis and prognosis in HCM. The progresses of CMR in recent years, including structural-functional evaluation, detection and evaluation of myocardial fibrosis, evaluation of myocardial deformation and myocardial microvascular circulation of HCM were reviewed in this article.

[**Key words**] Cardiomyopathy, hypertrophy; Magnetic resonance imaging

DOI:10.13929/j.1003-3289.201608036

肥厚型心肌病的心脏 MR 研究进展

金凤强 综述,李智勇* 审校

(大连医科大学附属第一医院放射科,辽宁 大连 116011)

[**摘 要**] 肥厚型心肌病(HCM)是最常见的遗传性心肌病。心脏磁共振(CMR)在 HCM 的诊断、预后方面起重要作用。本文对近年来 CMR 在 HCM 的结构功能评价、纤维化的检出及预后评估、心肌形变评估、心肌微循环评估方面进行综述。

[**关键词**] 心肌病,肥厚型;磁共振成像

[**中图分类号**] R542.2; R445.2 [**文献标识码**] A [**文章编号**] 1003-3289(2017)02-0299-05

肥厚型心肌病(hypertrophic cardiomyopathy, HCM)是最常见的遗传性心肌病,以左心室壁过度增厚为主要表现,且这种增厚不能单纯用异常负荷解释;其发病率为 1/500[1],约 60%的患者表现为常染色体显性遗传。此外,其他病因还包括代谢性疾病、线粒体心肌病、神经肌肉性疾病、畸形综合征、渗出性疾病/炎症、内分泌紊乱以及药物性损害等[2]。目前,心脏磁共振(cardiac magnetic resonance, CMR)作为评价心脏结构和功能的金标准,在 HCM 的诊断、鉴别诊断及预后评估等方面发挥着重要的作用。本文对近年来 CMR 在 HCM 中的研究进展进行综述。

1 CMR 对 HCM 患者心脏结构的评价

1.1 HCM 的诊断标准及 CMR 评价 常见肥厚类型 2014 年欧洲心脏病学会发布的 HCM 指南[2]中明确提出,HCM 诊断标准为任意成像方法(超声心动图、CMR 或 CT)检测发现,并非完全由心脏负荷异常引起的左心室心肌某节段或多个节段室壁厚度≥15 mm;对于有些遗传或非遗传疾病者室壁增厚程度稍厚(13~14 mm)者,需评估其他特征,包括家族病史、心脏外表现、心电图异常、实验室检查和多种心脏影像检查。对于 HCM 患者的一级亲属,若心脏影像学检查发现无其他已知原因的左心室壁某节段或多个节段厚度≥13 mm,即可确诊 HCM。儿童 HCM 则需保证左心室壁厚度≥平均值+2SD。

HCM 具有较多的临床表型,常表现为非对称性肥厚,最常见的肥厚部位是左心室基底段前间隔壁,常累及侧壁、下间隔壁、心尖[2]。心中间部肥厚合并心尖部憩室是 HCM 的一个重要亚型,研究[3]发现心尖部憩室主要由纤维组织构成,预后较差。由于声束衰减影响,传统经胸超声心动图对心尖型 HCM 较难检出。CMR 的空间分辨率较高,可精确显示心尖型 HCM 的心尖部

[**第一作者**] 金凤强(1989—),男,河南兰考人,在读硕士。研究方向:心脏 MRI 诊断。E-mail: 976307734@qq.com

[**通信作者**] 李智勇,大连医科大学附属第一医院放射科,116011。E-mail: zjy_lzy@126.com

[**收稿日期**] 2016-08-08 [**修回日期**] 2016-12-04

情况，表现为心尖部心室腔消失，长轴切面心室腔呈“黑桃 A”改变，心尖型 HCM 左心室质量、射血分数（ejection fraction，EF）多在正常范围，且舒张功能受损、纤维化程度均低于其他类型 HCM，预后较其他类型好[4]。

亚临床型 HCM 是 HCM 家族史人群中有变异基因携带者，此类型表现为基因型阳性（G+）而表型阴性（P-），可在青少年时期或青少年后期表现为左心室肥厚。CMR 在亚临床型 HCM 患者检出和评估方面具有独特优势，CMR 发现约 10％的亚临床型 HCM 患者表现为左心室轻度肥厚（12.6～14.0 mm）[5]。Maron 等[6]研究提示，CMR 发现约 63％的亚临床型 HCM 患者存在左心室心肌隐窝结构，且主要位于基底段下间隔壁和左心室游离壁，而健康对照组中无此结构。

1.2 CMR 评价左心室流出道（left ventricular outflow trace，LVOT）梗阻 室间隔肥厚造成收缩期二尖瓣的前向运动被认为是 LVOT 梗阻的主要原因。约 30％的 HCM 患者静息及运动状态下均出现梗阻，30％的患者运动状态下出现梗阻，30％的患者任何状态下均不出现梗阻[2]。准确评估 LVOT 的梗阻程度，有助于指导对 HCM 患者解除梗阻。目前，临床诊断 LVOT 梗阻依然依赖于超声测得的压力梯度或动脉导管测得的血流动力学改变。Vogel-Claussen 等[7]研究提示，利用 CMR 成像测量的 HCM 患者收缩末期 LVOT 内径以及舒张末期主动脉瓣（aortic valve，AO）内径的比率（LVOT/AO），是检测 LVOT 压差＞30 mmHg 的敏感指标。Van 等[8]采用 4D flow 技术进行研究，发现 HCM 患者 LVOT 压力梯度较对照组增加，且 LVOT 压力梯度的增加与心肌纤维化存在相关性。

1.3 CMR 评价二尖瓣、乳头肌改变 Maron 等[9]采用 CMR 测得 HCM 患者二尖瓣前叶和后叶长度大于对照组[前叶：(26±5)mm vs (19±5)mm，$P<0.01$；后叶：(14±4)mm vs (10±3)mm，$P<0.01$]，瓣叶长度与 LVOT 梗阻有关。

乳头肌的异常改变在 HCM 中也较常见。HCM 患者常出现乳头肌数量和质量的增加，约 50％的 HCM 患者有 3～4 个乳头肌，约 50％的 HCM 患者乳头肌质量≥7 g，乳头肌前置被认为是导致 LVOT 梗阻的原因之一[10]。

1.4 CMR 评价左心房改变 HCM 患者左心室肥厚导致左心室容积减低，舒张末期回心血量减少，左心房压增高，导致左心房的重构及功能异常。心房颤动是 HCM 最常见的心律失常，发生心房颤动的左心房舒张末容积明显大于未发生心房颤动者[(146±48)ml vs (107±37)ml，$P<0.01$][11]。

1.5 CMR 评价右心室 大于 1/3 的 HCM 患者可合并右心室肥厚，最常见的肥厚部位是右心室前、后插入点处，Nagata 等[12]发现合并右心室肥厚的 HCM 患者中 1/3 可出现纤维化。

2 CMR 评价 HCM 患者心肌纤维化

心肌纤维化是 HCM 较常见的心肌组织变质性改变，主要包括替代纤维化（即瘢痕）、间质纤维化、小血管周围纤维化、丛状纤维化 4 种类型。评估心肌胶原含量的金标准是心内膜下活检，但其具有侵入性，且受取材限制，无法对整体心肌纤维化程度进行评估。CMR 作为非侵入性成像方法，常用于评估心肌纤维化情况。对纤维化的准确评估有助于解除 LVOT 梗阻的临床干预方式的选择[2]。较为成熟的技术是钆对比剂延迟强化技术（late gadolinium enhancement，LGE）。近年来，也将 T1 mapping、DWI 尝试用于评估心肌的细胞外间隙情况。

2.1 LGE 评估心肌纤维化

2.1.1 LGE 类型与分布 LGE 见于 65％的 HCM 患者，表现为肌壁间斑片状高信号区，LGE 最常见于肥厚区域和室间隔右心室插入点处，非肥厚区出现纤维化多提示疾病的进展阶段[2]。

Moravsky 等[13]对 29 例接受室间隔肌切除术的 HCM 患者病理研究发现，高于正常远端心肌的信号强度 5 倍标准差的方法测得的 LGE 与替代纤维化和间质纤维化具有较强的相关性（$P<0.01$），异常穿支动脉与 LGE 部位具有较强的相关性（$P=0.04$）。Chan 等[14]对 20 例 HCM 患者的组织学研究发现，右心室插入点处的 LGE 属于丛状纤维化，并非由肌细胞坏死或损伤引起。

2.1.2 LGE 与心源性猝死（sudden cardiac death，SCD） HCM 导致 SCD 的常见危险因素有年龄、非持续性室性心动过速（nonsustained ventricular tachycardia，NSVT）、最大左心室室壁厚度≥30 mm、猝死家族史、晕厥、左心房直径、LVOT 梗阻、活动后低血压，但无以上危险因素并不能完全排除 SCD 风险[2]。目前认为心肌纤维化是影响心肌电活动、诱发致命性室性心律失常的病理基础，与 SCD 具有较强的相关性[15]。一项大样本、多中心的研究[16]证实，LGE 每增加 10％，发生 SCD 的调整风险比为 1.46（$P=0.002$）；无传统危险因素的 HCM 患者具有偏低的 SCD 风险，SCD 的 5 年发生率为 3.0％[95％CI(1.4，4.6)]，但

当 LGE 超过左心室质量的 15%时,SCD 的 5 年发生率将增至 6.3%[95%CI(3.1,9.4)]。Chan 等[14]研究提示,HCM 患者右心室插入点处 LGE 与负性心血管事件无明显相关性。

2.2 T1 mapping 评估心肌纤维化 传统 LGE 技术是利用相位敏感翻转序列,通过纤维化心肌与"正常"心肌的对比发现心肌纤维化,但目前 LGE 范围的计算方法尚无统一标准,且均无法对弥漫性纤维化进行评估。T1 mapping 技术,是通过测量 Native T1 值、增强后 T1 值和血细胞比容,通过公式计算出细胞外容积(extracellular volume, ECV),可反映细胞和细胞外间隙情况[17]。因此 T1mapping 技术较传统 LGE 技术可更准确、定量地对心肌纤维化进行评估。

Native T1 为未注射对比剂的 T1 值。Wu 等[18]研究证实 HCM 患者 native T1 值高于正常对照组。增强后 T1 是注射对比剂一定时间后测得,由于对比剂在纤维组织内潴留,使组织的 T1 值缩短。Ellims 等[19]证实,HCM 患者增强后 T1 值低于健康志愿者[(483±83)ms vs (545±49)ms,$P<0.01$],且增强后 T1 值与心肌胶原含量呈负相关($r=-0.70$, $P=0.03$)。测量注射对比剂前、后的心肌和血浆 T1 的变化,根据公式:ECV=λ×(1−血细胞比容),即可计算 ECV 分数,即 ECV,其中 λ 是钆对比剂在血池和心肌组织内的分布系数(λ=ΔR1myocardium/ΔR1blood,ΔR1=1/T1postGd−1/T1preGd)。Ho 等[20]发现,HCM、亚临床型 HCM 患者 ECV 较对照组均增大(0.36±0.01、0.33±0.01、0.27±0.01,$P<0.01$)。ECV 在鉴别心肌肥厚原因方面亦有重要作用,Hinojar 等[21]发现,HCM 患者 ECV 大于高血压患者(0.30±0.09 vs 0.24±0.06,$P<0.01$)。

2.3 DWI 评估心肌纤维化 Nguyen 等[22]发现 ADC>2.0 $\mu m^2/ms$(b=350 s/m^2)与 ECV>30%在 HCM 心肌弥漫性纤维化的检出方面具有较好的一致性,敏感度、特异度、阳性预测值、阴性预测值、准确率分别为 0.80、0.85、0.81、0.85、0.83。Wu 等[18]发现,HCM 患者 ADC 值(b=350 s/m^2)低于正常对照组($P<0.05$),DWI 发现 HCM 患者心肌纤维化的曲线下面积为 0.93,且与 Native T1、ADC 诊断价值相当。随着成像技术的发展,DWI 技术有可能代替 LGE 或 ECV 技术对心肌纤维化进行评估。

3 CMR 评价 HCM 患者的心肌应变

CMR 的心肌标记技术,即 Tagging 技术,是研究心肌形变的金标准,Tagging 技术对心肌局灶性增厚具有鉴别意义[23]。然而 Tagging 需要特定的成像序列及复杂的后处理技术。近年来发展的 CMR 特征追踪技术(feature tracking, CMR-FT),利用电影序列即可对心肌进行快速而准确的应变分析,且与 Tagging 技术具有较好的一致性[24]。应变分析技术可能提示 HCM 患者的预后。Smith 等[25]发现,心肌肥厚节段径向、纵向及环向应变参数均减低,发生心血管事件的患者整体径向应变参数低于未发生心血管事件的患者。

4 CMR 评价 HCM 患者的心肌微循环

HCM 的早期病理改变之一是肌壁间穿支小动脉发育异常[22],可能是心肌灌注异常的原因。Xu 等[26]报道,HCM 心肌首过灌注参数中,最大斜率、最大信号强度低于健康志愿者,而达峰时间高于健康志愿者。Karamitsos 等[27]发现 HCM 患者负荷灌注储备指数(perfusion reserve index, MPRI)及氧代谢指数均减低,而亚临床型 HCM 患者仅有氧代谢指数减低,氧代谢异常可能也是心肌灌注异常的一个原因。Chiribiri 等[28]研究表明,LGE 合并静息灌注异常患者 NSVT 发生率增高,灌注异常在 HCM 患者危险分层中亦具有重要意义。

5 结论

CMR 在描述 HCM 患者心脏结构、功能以及心肌活性方面有巨大价值。CMR 对 HCM 及亚临床型 HCM 诊断及评估具有独特优势。LGE 发现的组织纤维化可提高 HCM 患者发生负性心脏事件的风险分层。T1 mapping 较 LGE 技术对弥漫性纤维化的检出更具优势,可定量评估心肌间质纤维化。心肌应变分析能够对心肌运动功能进行准确评估。DWI 技术可分析心肌不同区域的水分子弥散状态,灌注技术有助于发现心肌微循环异常。随着新技术的不断发展,CMR 在 HCM 的诊断中将发挥更重要的作用。

[参考文献]

[1] Maron BJ, Ommen SR, Semsarian C, et al. Hypertrophic cardiomyopathy: Present and future, with translation into contemporary cardiovascular medicine. J Am Coll Cardiol, 2014,64(1):83-99.

[2] Members AF, Elliott PM, Anastasakis A, et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy. Eur Heart J, 2014,35(39):2733-2779.

[3] Holloway CJ, Betts TR, Neubauer S, et al. Hypertrophic cardiomyopathy complicated by large apical aneurysm and thrombus, presenting as ventricular tachycardia. J Am Coll Cardiol, 2010,56(23):1961.

[4] Kim EK, Lee SC, Ji WH, et al. Differences in apical and non-apical types of hypertrophic cardiomyopathy: A prospective analysis of clinical, echocardiographic, and cardiac magnetic resonance findings and outcome from 350 patients. Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 2016,17(6):678-686.

[5] Valente AM, Lakdawala NK, Powell AJ, et al. Comparison of echocardiographic and cardiac magnetic resonance imaging in hypertrophic cardiomyopathy sarcomere mutation carriers without left ventricular hypertrophy. Cir Cardiovasc Genet, 2013,6(3):230-237.

[6] Maron M S, Rowin E, Lin D, et al. Prevalence and clinical profile of myocardial crypts in hypertrophic cardiomyopathy. Circ Cardiovasc Imaging, 2012,5(4):441-447.

[7] Vogel-Claussen J, Santaularia Tomas M, Newatia A, et al. Cardiac MRI evaluation of hypertrophic cardiomyopathy: Left ventricular outflow tract/aortic valve diameter ratio predicts severity of LVOT obstruction. J Mag Reson Imaging, 2012, 36(3):598-603.

[8] Van OP, Allen BD, Contaldi C, et al. 4D flow MRI and T1-mapping: Assessment of altered cardiac hemodynamics and extracellular volume fraction in hypertrophic cardiomyopathy. J Magn Reson Imaging, 2016,43(1):107-114.

[9] Maron MS, Harrigan C, Olivotto I, et al. Mitral valve abnormalities identified by cardiovascular magnetic resonance represent a primary phenotypic expression of hypertrophic cardiomyopathy. Circulation, 2011,124(1):40-47.

[10] Kwon DH, Setser RM, Thamilarasan M, et al. Abnormal papillary muscle morphology is independently associated with increased left ventricular outflow tract obstruction in hypertrophic cardiomyopathy. Heart, 2008,94(10):1295-1301.

[11] Maron BJ, Haas TS, Maron MS, et al. Left atrial remodeling in hypertrophic cardiomyopathy and susceptibility markers for atrial fibrillation identified by cardiovascular magnetic resonance. Am J Cardiol, 2014,113(8):1394-1400.

[12] Nagata Y, Konno T, Fujino N, et al. Right ventricular hypertrophy is associated with cardiovascular events in hypertrophic cardiomyopathy: Evidence from study with magnetic resonance imaging. Can J Cardiol, 2015,31(6):702-708.

[13] Moravsky G, Ofek E, Rakowski H, et al. Myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy: Accurate reflection of histopathological findings by CMR. JACC Cardiovasc Imaging, 2013, 6(5):587-596.

[14] Chan RH, Maron BJ, Olivotto I, et al. Significance of late gadolinium enhancement at right ventricular attachment to ventricular septum in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Am J Cardiol, 2015,116(3):436-441.

[15] Maron MS. The role of cardiovascular magnetic resonance in sudden death risk stratification in hypertrophic cardiomyopathy. Card Electrophysiol Clin, 2015,7(2):187-193.

[16] Chan RH, Maron BJ, Olivotto I, et al. Prognostic value of quantitative contrast-enhanced cardiovascular magnetic resonance for the evaluation of sudden death risk in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Circulation, 2014,130(6):484-495.

[17] 马晓海,赵蕾,李松南,等.磁共振 T1 mapping 成像评价肥厚型和扩张型心肌病弥漫性心肌纤维化.中国医学影像技术,2016,32(1):52-56.

[18] Wu LM, Chen BH, Yao QY, et al. Quantitative diffusion-weighted magnetic resonance imaging in the assessment of myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy compared with T1 mapping. Int J Cardiovasc Imaging, 2016,32(8):1289-1297.

[19] Ellims AH, Iles LM, Ling LH, et al. A comprehensive evaluation of myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy with cardiac magnetic resonance imaging: Linking genotype with fibrotic phenotype. Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 2014, 15(10):1108-1116.

[20] Ho CY, Abbasi SA, Neilan TG, et al. T1 measurements identify extracellular volume expansion in hypertrophic cardiomyopathy sarcomere mutation carriers with and without left ventricular hypertrophy. Circ Cardiovasc Imaging, 2013,6(3):415-422.

[21] Hinojar R, Varma N, Child N, et al. T1 mapping in discrimination of hypertrophic phenotypes: Hypertensive heart disease and hypertrophic cardiomyopathy: Findings from the international T1 multicenter cardiovascular magnetic resonance study. Circ Cardiovasc Imaging, 2015,8(12).ppi:e003285.

[22] Nguyen C T, Lu M, Bi X, et al. In vivo diffusion-weighted MRI detection of myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy patients. J Cardiovasc Magn Resonan, 2015,17(1):1-2.

[23] Çoban G, Yıldırım MA, Dönmez FY, et al. Magnetic resonance tagging for diagnosis of focal hypertrophic cardiomyopathy in a child. Pediatr Int, 2015,57(3):465-468.

[24] Augustine D, Lewandowski AJ, Lazdam M, et al. Global and regional left ventricular myocardial deformation measures by magnetic resonance feature tracking in healthy volunteers: Comparison with tagging and relevance of gender. J Cardiovasc Magn Reson, 2013,15(1):1-10.

[25] Smith BM, Dorfman AL, Yu S, et al. Relation of strain by feature tracking and clinical outcome in children, adolescents, and young adults with hypertrophic cardiomyopathy. Am J Cardiol, 2014, 114(8):1275-1280.

[26] Xu HY, Yang ZG, Sun J, et al. The regional myocardial microvascular dysfunction differences in hypertrophic cardiomyopathy patients with or without left ventricular outflow tract obstruction: Assessment with first-pass perfusion imaging using 3.0-T cardiac magnetic resonance. Eur J Radiol, 2014,83(4):665-672.

[27] Karamitsos TD, Dass S, Suttie J, et al. Blunted myocardial oxygenation response during vasodilator stress in patients with hypertrophic cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol, 2013,61(11):1169-1176.

[28] Chiribiri A, Leuzzi S, Conte MR, et al. Rest perfusion abnormalities in hypertrophic cardiomyopathy: Correlation with myocardial fibrosis and risk factors for sudden cardiac death. Clin Radiol, 2015,70(5):495-501.