

心肌声学造影界定急性心肌缺血面积的实验研究

杨利霞 穆玉明 关丽娜 王春梅 唐琪

【摘要】 目的 应用声学造影剂确定急性缺血心肌的临界点,探讨对心肌缺血面积的估测作用。**方法** 选择健康杂种犬12只,建立开胸犬急性心肌缺血动物模型,经静脉注射声诺维造影剂并进行心肌声学造影(MCE)检查。在左心室心尖长轴二腔心切面,应用MCE的彩色M型曲线技术检测急性缺血心肌分别在前壁和下壁的临界点,以此为界在二维图像上描计出声诺维造影剂灌注缺损面积。启动Q-analysis软件,在左心室心尖长轴二腔心切面,将取样点置于心肌缺血区、临界区及正常心肌组织区,动态追踪此感兴趣区,选择每一心动周期舒张末期图像纳入分析,软件自动生成灌注强度曲线并拟合函数: $Y = A(1 - e^{-\beta t}) + C$,得出曲线峰值强度(A),曲线斜率(β)和灌注量($A \cdot \beta$),每个区域的参数均取3次测量的平均值。通过计算局部组织蓄积的最大微泡数量(A)和造影剂在局部充填的速度(β)测定心肌相对血流量,并作为心肌血流灌注定量判断标准。**结果** MCE所测定的左心室心肌缺血面积与美蓝染色后缺血面积实际参数高度一致($r = 0.93, P = 0.01$)。回顾分析各个感兴趣点的定量指标,心肌正常灌注区的峰值强度(A)、曲线斜率(β)显著高于缺血区。缺血心肌区灌注量($A \cdot \beta$)较正常心肌区降低约70%,与心肌正常灌注区之间差异有统计学意义($P < 0.05$)。临界区灌注量($A \cdot \beta$)较正常心肌区降低约50%,与心肌正常灌注区之间差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** MCE可用于心肌缺血面积的估测,测定心肌缺血范围,确定心肌缺血的临界点。

【关键词】 超声心动描记术; 心肌缺血; 临界点

Study of defining the area of the acute ischemical myocardium by myocardial contrast echocardiography YANG Li-xia, MU Yu-ming, GUAN Li-na, WANG Chun-mei, TANG Qi. Department of Echocardiography, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, China
Corresponding author: MU Yu-ming, Email: mym1234@126.com

【Abstract】 Objective To determine the cut-off point and assess ischemic myocardium area in acute ischemic myocardium by MCE. **Methods** Eleven Open chest dogs were performed by MCE after ten minutes of left anterior descending coronary artery (LAD) occlusion for acute ischemia. M-mode of MCE defined the cut-off value of ischemic myocardium, and marked in anterior and inferior in images, respectively. Ischemic area was curved and compared with pathologic result. Start Q-analysis software, the long axis of the left ventricular apical two chamber view, the sampling point at the myocardial ischemic area, critical areas and normal myocardial tissue area, dynamic tracking the ROI, select end-diastolic images of each cardiac cycle included in the analysis, the software automatically generated perfusion intensity curve and the fitting function: $Y = A(1 - e^{-\beta t}) + C$, reached peak intensity curve (A), slope (β) and perfusion ($A \cdot \beta$), each region parameters are the average from 3 measurements. Local tissue accumulation by calculating the maximum number of microbubbles (A) and contrast agent filling in the local speed (β) determined the relative myocardial blood flow and myocardial perfusion as a quantitative criterion. **Results** There was correlation between Meis blue dye area and MCE ischemic area ($r = 0.93, P = 0.01$). The images of MCE

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2011.08.021

基金项目:新疆乌鲁木齐市科学技术计划项目(G06131001)

作者单位:200031 上海市徐汇区中心医院影像科(杨利霞);新疆医科大学第一附属医院心脏超声诊断科(穆玉明、关丽娜、王春梅、唐琪)

通讯作者:穆玉明,Email:mym1234@126.com

ous area were significantly different versus the normal area. Retrospective were analyzed quantitatively from microbubble replenishment curves for myocardial perfusion. The A , β and $A \cdot \beta$ in the ischemic and suspicianalysis of quantitative indicators of each point of interest, myocardial perfusion areas of the peak intensity of the normal (A), slope (β) was significantly higher than the ischemic area. Ischemic area perfusion ($A \cdot \beta$) lower than normal cardiac area of about 70%, and myocardial perfusion significantly between areas ($P < 0.05$). Critical region perfusion ($A \cdot \beta$) lower than normal by about 50% of myocardial area, and myocardial perfusion significantly between areas ($P < 0.05$). **Conclusions** MCE can be used for estimating the ischemic area, mearsuring the range and determining the critical point of ischemic myocardium.

【Key words】 Echocardiography; Myocardial ischemia; Critical point

心肌声学造影(myocardial contrast echocardiography, MCE)作为一项观察心肌血流灌注的新技术^[1],近几年备受关注。研究表明,经静脉 MCE 可在微循环水平准确判断心肌血流灌注状况^[2-3]。本研究采用急性心肌缺血模型,根据缺血后心肌造影剂充盈缺损的特点,描记出缺血面积,并与病理缺血面积进行比较,测量不同缺血区域的微循环血流灌注的状况,旨在探讨声学造影剂估测急性心肌缺血面积的价值。

对象与方法

1. 研究对象:健康杂种犬 12 只,雌性 3 只,雄性 9 只,体重 13 ~ 17 kg,平均(15 ± 2) kg。左股静脉注射 3% 戊巴比妥钠(30 ~ 40 mg/kg)麻醉,固定套管针,然后连接三通管,维持静脉通道,注入肝素(2000 IU/10 000 IU)及注射声诺维。气管插管,以呼吸机(Bird Mark 7A, USA)行正压通气(15 ml/kg, 16 ~ 20 次/min),并且连接心电监护(Medtronic Lifepark 12 型),随时监测心电变化及动脉血氧饱和度。采用右侧后肢股动脉标准 Judikins 法穿刺,将 8 F 动脉鞘管插入股动脉至左心室,测压导管通过动脉鞘送入至左心室,连接外部的监护仪,并测量基础状态下左室收缩压(SDP)及左室舒张末压(LVEDP)。此通道同时用于推注美蓝。所有实验犬均仰卧位,行开胸手术。心包切开后悬吊,冠状动脉第一对角支下 1 cm 处游离出左冠状动脉前降支(LAD),结扎 10 min 后松开。1 只犬因麻醉而死亡,其余 11 只犬成功制作急性心肌缺血模型。

2. 仪器与方法:采用 GE Vivid 7 型超声诊断仪,探头频率 2.1 ~ 4.2 MHz,机械指数(MI)1.1。配有心肌声学显像和定量分析软件。

在心脏表面放置水囊,探头置水囊上,待各项生理指标平稳后,取左心室心尖水平长轴切面采集图像,留取基础状态下 15 个心动周期左心室心尖两腔图像。结扎 LAD 10 min 后,观察到犬左心室心尖部心肌运动异常,心肌颜色变紫。超声示左心室前壁及心尖部心肌运动异常。当心电图出现 ST 段呈弓背样抬高 ≥ 0.1 mV 及 T 波倒置时,推注声诺维 0.01 ml/kg, 1 ml/min,推注 2 min,追加 5 ml 生理盐水。调节探头角度、增益、聚焦等参数,当心内膜缘显示最佳,采集数据。储存注射声学造影剂后的左心室心尖长轴二腔心切面图,全部资料刻于磁光盘上。心肌病理染色:结扎冠状动脉 10 min 左右,采集完图像后夹闭主动脉,从右股动脉推入 2 ml 美蓝注射液,迅速将心肌蓝染,缺血区未被蓝染而呈红色,非缺血区呈蓝色。30 s 后从静脉注入 10% 氯化钾处死犬,使心脏停搏,将心脏从心腔内取出用生理盐水冲洗,放入 -80 °C 冰箱内冷冻,30 min 后,沿左心室长轴将心脏切开,在此切面切出厚 10 mm 的心肌,然后摄片。正常心肌呈蓝色,缺血区域呈红色,临界区域为红色与蓝色交界处。为了区分缺血节段内是否出现梗死心肌,将美蓝染色后的心肌置于 2% 的氯化三苯四唑(trip henyltet razolium chloride, TTC)37 °C 恒温水浴锅中孵育 30 min,心肌切片呈不同颜色,缺血节段呈砖红色,非缺血节段呈蓝色,所有实验心肌切片均无梗死心肌改变。标本在甲醛固定后摄片。

3. MCE 的数据测量与分析:所有图像均在工作站上进行脱机分析。定性分析:局部心肌显影情况以视觉的方法进行评价^[4]:灌注区域造影剂均匀分布为正常区;造影剂显影不均匀或只有心外膜下显影为临界区;无造影剂显影为缺血区。

定量分析:在左心室心尖长轴二腔心切面,启动 Q-analysis 软件,将取样点置于心肌缺血区、临界区及正常心肌组织区(图 1),动态追踪此感兴趣区,使其在造影剂再充盈的各心动周期内的每一帧图像上保持几乎

相同的解剖位置,调节图像以使感兴趣区位于心肌内并容纳尽可能多的心肌,选择每一心动周期舒张末期图像纳入分析,软件自动生成灌注强度曲线并拟合函数: $Y = A(1 - e^{-\beta t}) + C$,得出曲线峰值强度(A),曲线斜率(β)和灌注量($A \cdot \beta$),每个区域的参数均取3次测量的平均值。通过计算局部组织蓄积的最大微泡数量(A)和造影剂在局部充填的速度(β)测定心肌相对血流量,并作为心肌血流灌注定量判断标准^[5]。造影剂注射前后监测心率、血压及血氧饱和度变化。

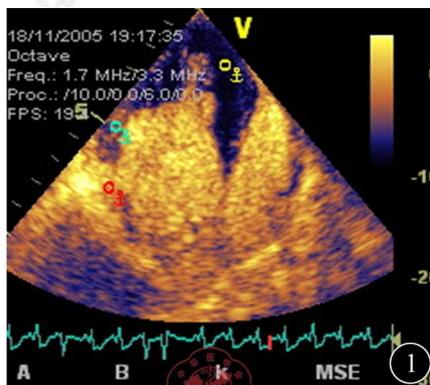


图1 取样点红色圈置于正常心肌组织区,绿色圈置于临界区,黄色圈置于心肌缺血区

4. 统计学处理:采用 SPSS 11.5 软件进行统计学分析,数据以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两变量间相关性采用 Pearson 线性相关分析,检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

结 果

1. 安全性评价(表1):声诺维造影剂注射后,监测实验犬的心率、左心室收缩压(SDP)、左室舒张末压(LVEDP)、氧饱和度(O_2SAT)无明显变化,心电图 ST 段无改变,未见心律失常发生。

表1 声诺维造影剂犬血流动力学的影响($n = 11, \bar{x} \pm s$)

观察时间	HR(次/min)	LVEDP(mm Hg)	SBP(mm Hg)	O_2SAT (%)	ECG(ST-T)
造影前	157.3 \pm 23.6	13.73 \pm 2.41	115.36 \pm 40.97	97 \pm 2	无变化
造影后	159.7 \pm 21.8	14.56 \pm 2.37	114.21 \pm 41.72	96 \pm 2	无变化
P 值	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	-

注:造影剂对实验犬的心率、左心室舒张末压、左心室收缩压、血氧饱和度均无明显影响,心电图 ST-T 无变化,无心律失常发生

2. MCE 估测心肌缺血与病理染色心肌缺血面积的相关性:心肌切片呈不同颜色,缺血节段呈砖红色,非缺血节段呈蓝色(图2A);心肌 TTC 染色均证实 11 只犬无梗死心肌改变,表明存在心肌缺血,而无梗死心肌,心肌缺血模型建立成功。对照左心室心尖长轴 MCE(图2B)所测的心肌缺血危险面积与对应美蓝所显示的缺血面积高度一致(呈正相关, $r = 0.93, P < 0.05$;图3)

3. MCE 定量参数分析心肌缺血与病理染色心肌缺血面积:声诺维造影剂静脉推注数秒后,左心室腔即显示造影剂回声,可见心内膜边界十分清晰。约 20~30 s 心肌开始显影,60 s 后心肌显影达稳定状态。正常灌注心肌被造影微泡均匀充填,冠状动脉结扎 10 min 其支配区缺血心肌呈灌注缺损区。心肌正常灌注区的峰值强度(A)、曲线斜率(β)和灌注量($A \cdot \beta$)显著高于缺血区(图4),美蓝病理染色与 MCE 灌注缺损范围共同显示缺血心肌区域声学造影的峰值强度(A)较正常心肌区明显延长,而显影持续时间却显著缩短,灌注量($A \cdot \beta$)较正常心肌区约降低 70%,与心肌正常灌注区之间差异有统计学意义($P = 0.017, P < 0.05$;表2)。美蓝病理染色正常而 MCE 灌注显影不均匀的临界区声学造影的峰值强度(A)较正常心肌区延长,而显影持续时间亦缩短,灌注量($A \cdot \beta$)较正常心肌区约降低约 50%(图5)与心肌正常灌注区之间差异有统计学意义($P = 0.021, P < 0.05$;表2)。左心室心尖长轴二腔心切面,MCE 灌注显示不均匀临界区的美蓝病理染色为蓝染正常心肌。

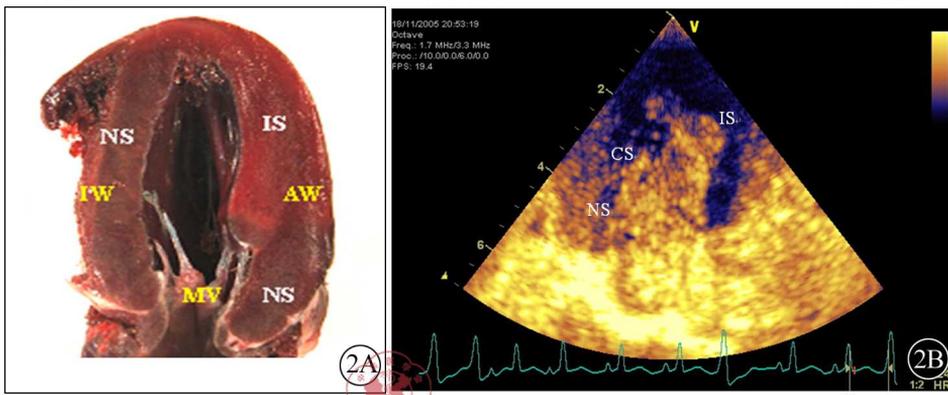


图2 MCE界定缺血心肌临界点,美蓝染色正常而造影剂不均匀分布区域界定为临界点。2A: 心肌经美蓝染色后,缺血区域呈鲜红色,非缺血区域呈暗蓝色(NS: 非缺血心肌; IS: 缺血心肌; IW: 下壁; AW: 前壁; MV: 二尖瓣)。2B: MCE显示缺血心肌造影剂充盈缺损区,造影剂显影不均匀为临界区,造影剂均匀分布为正常区(NS: 非缺血心肌; IS: 缺血心肌; CS: 临界区心肌)

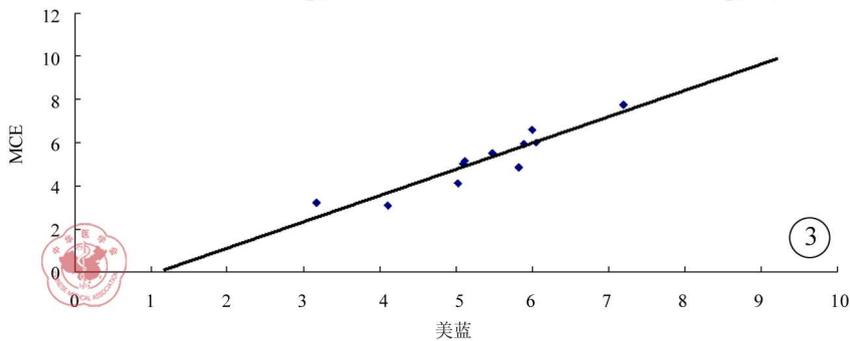


图3 MCE测量的缺血面积与美蓝测量的缺血面积高度一致 ($r=0.93, P=0.01$)

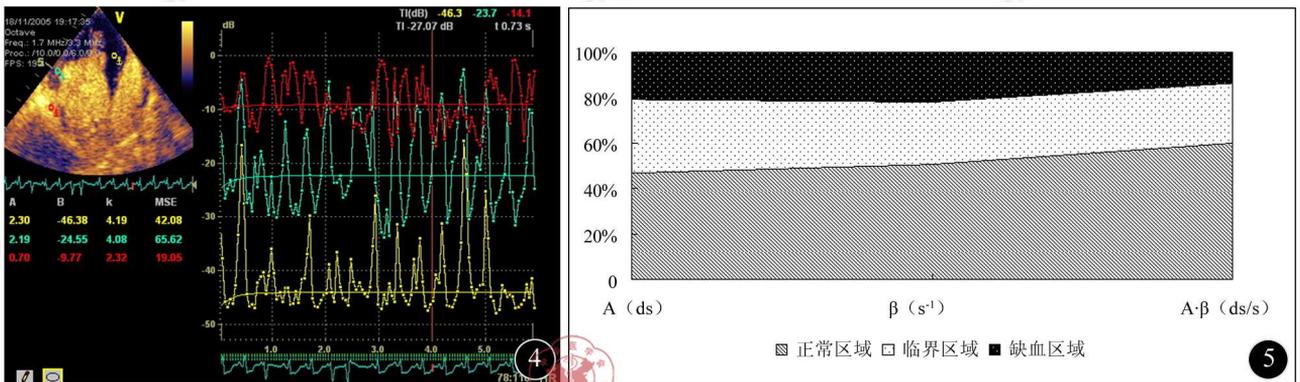


图4 MCE所测量的正常区(红色)、临界区(绿色)、缺血区(黄色)的 $A \cdot \beta$ 曲线。缺血区曲线下面积明显低于正常区,临界区介于二者之间 图5 临界区与正常心肌区灌注量($A \cdot \beta$)曲线下面积相比降低约50%,心肌缺血区与正常心肌区灌注量($A \cdot \beta$)曲线下面积相比降低约70%

表2 MCE测定与TCC染色相对应心肌不同区域的灌注强度比较($n=11, \bar{x} \pm s$)

组别	A (ds)	β (s^{-1})	$A \cdot \beta$ (ds/s)
正常心肌区	5.613 ± 1.206	0.187 ± 0.058	0.967 ± 0.348
临界区	3.912 ± 2.860^a	0.103 ± 0.158^a	0.428 ± 0.217^a
心肌缺血区	2.524 ± 3.121^a	0.081 ± 0.032^a	0.219 ± 0.251^a

注:与正常心肌区比较,^a $P < 0.05$

讨 论

当急性冠状动脉闭塞,可能发生心肌梗死的区域称为缺血危险区。治疗方案取决于缺血危险区心肌的大小、部位及透壁程度的判断,如危险区较小,提示冠状动脉不完全或小分支闭塞或存在丰富的侧支循环,可进行药物治疗。当危险区面积和厚度较大时,则应立即行直接经皮冠状动脉成形术等介入治疗,尽量早期恢复再灌注,挽救濒危心肌,控制梗死范围,改善患者的预后^[6]。因此,早期诊断并测定心肌缺血危险区面积,能为治疗策略提供依据。缺血危险区并不等同于心外膜冠状动脉血流供应区域。在临床工作中,常用血清心肌酶学改变、ST段抬高、有无病理性Q波等指标来判断心肌是否缺血坏死,这些判断标准存在较高的假阴性率,同时需要一个较长时间的动态观察期^[7]。因此探索一种有效、无创、廉价,更主要的是适合床旁操作的界定急性缺血或梗死面积的检查手段尤为重要。

MCE是近几年发展的一种影像新技术,其原理是将含有微气泡的造影剂通过冠状动脉或周围静脉注入,当微气泡通过心肌微血管床时,在超声心动图上显示心肌显影。由于通过心肌时,微气泡完全保持在血管内,其大小及变形能力与红细胞相当,可当做红细胞流动的示踪剂,故MCE可用来在活体的心脏上估价冠状动脉微循环,并且了解心肌微血管的完整性和心肌的血流灌注^[8]。

正常心肌功能的维持取决于心肌纵行纤维主导的长轴方向的舒缩运动,心内膜下心肌为纵行纤维,易受到缺血的影响,在临床中,我们观察到局部心肌缺血的长轴功能的损害早于短轴。由于心肌的这一特点,心肌长轴舒缩功能的变化更能敏感地反映心肌缺血导致的局部心功能变化。因此,本研究方案选择心肌长轴进行检测,并与病理的心肌长轴结果进行相关分析。以往的研究多采用收缩末期心肌显影强度进行量化分析^[9],本研究采用了舒张末期图像。冠状动脉主干分布在心外膜表面,从心外膜穿过心肌层向心内膜方向分支,所以血流以舒张期为主,而收缩期血流量受到心肌收缩强度的影响,因此评价冠状动脉舒张期血流价值更高。同时,舒张期心肌位移小,位置相对固定,感兴趣区可固定于同一区域,可比性强。选择舒张末期显影亦有其局限性,主要在于此时心肌舒张,室壁较薄,标测面积相对小。本实验因是动物开胸实验,故避开了由于肥胖、肺气等因素的影响,实验结果较为可靠。

急性冠状动脉阻断后,相应动脉所支配的心肌区域血流量骤减,当心肌血流量 $<0.15\text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{g}^{-1}$ 时,造影剂几乎无法进入,MCE显示为心肌显影缺损,据此可以测定心肌危险区面积。本实验当冠状动脉阻断,持续心肌缺血10 min时,由于左前降支阻塞,血流无法到达冠状动脉结扎处远端,行MCE检查时在相应的供血区域出现造影剂充盈缺损(代表心肌缺血区)。在冠状动脉阻断的短时间内(阻断即刻和阻断后10 min),心肌造影显示较大的灌注缺损面积,延长触发间期,未能发现灌注缺损的面积缩小。本实验结果表明,MCE能够显示缺血心肌的部位及范围,其显示的整体心肌及缺血心肌的位置与范围同病理染色结果一致,部位及形态与离体标本相似。MCE所显示的缺血面积与对应美蓝所显示的缺血面积实际参数一致性较好($r=0.93, P<0.05$),由此证实了该技术的可靠性及可行性。

本研究中,左心室心尖长轴二腔心切面,MCE灌注显示不均匀临界区的美蓝病理染色为正常心肌。故回顾性分析二者之间不一致的面积在对应MCE图的同一个区域的心肌血流灌注,显示MCE灌注不均匀临界区心肌灌注量($A\cdot\beta$)较正常心肌区灌注量降低约50%,与心肌正常灌注区之间差异有统计学意义($P<0.05$),结果表明以美蓝病理染色为金标准,美蓝病理染色缺血心肌范围与MCE充盈缺损范围高度一致,但在MCE显示灌注缺损区外依然存在灌注不均匀的心肌缺血区域,而美蓝病理染色为正常心肌,因此,在犬急性心肌缺血的情况下,MCE可能高估缺血区域。

目前,心肌超声造影的应用尚缺乏统一的量化评价标准。本研究结果提示,MCE可替代组织染色法作为评估心肌缺血的有效方法,与组织学染色相比具有实时性和可重复性,为动物实验和临床研究提供了一种便捷有效的评价手段。但在犬急性心肌缺血的情况下,仅通过造影剂灌注缺损区域评价缺血面积,可能高估缺血区域。

参 考 文 献

- [1] 王静,丁尚伟,吕清,等.实时心肌超声造影定量评价犬急性心肌梗死缺血心肌的实验研究.临床超声医学杂志,2008,10:800-803.
- [2] Janardhanan R, Moon JC, Pennell DJ, et al. Myocardial contrast echocardiography accurately reflects transmural extent of myocardial necrosis and predicts contractile reserve after acute myocardial infarction. J Am Heart, 2005, 149:355-362.
- [3] Wei K, Tong KL, Belcik T, et al. Detection of coronary stenoses at rest with myocardial contrast echocardiography. Circulation, 2005, 112: 1154-1160.
- [4] Senior R, Janardhanan R, Jeetley P, et al. Myocardial contrast echocardiography for distinguishing ischemic from non ischemic first on set acute heart failure. Circulation, 2005, 112:1587-1593.
- [5] Siri M, Sigm F, Hans T, et al. Quantitative adenosine real-time myocardial contrast echocardiography for detection of angiographically significant coronary artery disease. J Am Soc Echocardiogr, 2006, 19:365-372.
- [6] 杨军,骆秉铨.冠状动脉介入术后心肌无复流的评估及处理[J/CD].中华临床医师杂志:电子版,2009,3:1082-1088.
- [7] 李燕,吕清,王静,等.二维应变超声心动图结合实时心肌超声造影评价冠状动脉不同狭窄程度对心肌灌注和心功能的影响.中华超声影像学杂志,2009,18:118-121.
- [8] Wada H, Yasu T, Kotsuka H, et al. Evaluation of transmural myocardial perfusion by ultra-harmonic myocardial contrast echocardiography in reperfused acute myocardial infarction. J Circ, 2005, 69:1041-1046.
- [9] 张清阳,邓又斌,刘娅妮,等.定量组织速度成像结合心肌超声造影评价犬急性心内膜下心肌缺血局部心功能.中华超声影像学杂志, 2007, 8:706-710.

(收稿日期:2011-02-21)

(本文编辑:吴莹)

杨利霞,穆玉明,关丽娜,等.心肌声学造影界定急性心肌缺血面积的实验研究[J/CD].中华临床医师杂志:电子版,2011,5(8):2271-2276.