

· 论著 ·

组织多普勒Tei指数检测早期Duchenne型肌营养不良儿童左室功能损伤*

刘 晓 梁思敏 潘 敏*

广州中医药大学深圳医院(福田)超声影像科 (广东 深圳 518034)

【摘要】目的 探讨应用组织多普勒成像(TDI)Tei指数评价早期Duchenne型肌营养不良(DMD)儿童左室功能损伤的价值。**方法** 研究对象为2020年1月至2020年12月于本院进行超声心动图检查的26例DMD患儿及25例健康儿童。测量左室射血分数、二尖瓣口E峰、A峰, 计算E/A等常用超声参数。应用TDI测得二尖瓣环左室侧壁处运动曲线, 计算Tei指数。**结果** 两组间的左室射血分数与二尖瓣口E、A、E/A无明显差异。DMD组Tei指数显著升高($P<0.05$)。Tei指数区分DMD患儿与正常儿童的曲线下面积为0.81(95%可信区间: 0.68, 0.93), 以Tei指数为0.35为截点预测左室功能受损的敏感度和特异度分别为84.6%和60.0%。**结论** 组织多普勒Tei指数能早期检出DMD患儿的左心室功能损伤, 对临床治疗具有重要指导意义。

【关键词】 组织多普勒成像; Tei指数; 心室功能; Duchenne型肌营养不良; 儿童

【中图分类号】 R72; R445.1

【文献标识码】 A

【基金项目】 深圳市科技创新委员会基础研究基金(JCYJ 20180228175328082)

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2022.01.019

Early Detection of Left Ventricular Dysfunction in Children with Duchenne Muscular Dystrophy by Tei Index Derived from Tissue Doppler Imaging*

LIU Xiao, LIANG Si-min, PAN Min*.

Department of Ultrasound, Shenzhen Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine (Futian), Shenzhen 518034, Guangdong Province, China

Abstract: Objective To explore the value of Tei index in early detecting left ventricular dysfunction by tissue Doppler imaging in children with Duchenne muscular dystrophy (DMD). **Methods** Twenty-six children with DMD and 25 healthy children were recruited for echocardiography. Left ventricular ejection fraction (LVEF) was measured by Simpson's biplane method. The peak of early diastolic flow velocity (E) and the peak of atrial flow velocity (A) were measured by pulse Doppler, and E/A ratio was calculated accordingly. With TDI, the time intervals of mitral annulus's motion such as isovolumic relaxation time (IRT), isovolumic contraction time (ICT) and ejection time (ET) were measured. The Tei index was calculated by $IRT+ICT$ derived from ET . **Results** The DMD group and control group were comparable in terms of age, weight and body surface area (BSA). The conventional ultrasonic parameters including LVEF, E, A, and E/A ratio were not found to differ between the two groups. Tei index was significantly greater in the DMD group compared to the control group (0.40 ± 0.06 vs. 0.34 ± 0.02 , $P<0.001$). The area under the ROC curve of Tei index to distinguish the overall left ventricular dysfunction of children with DMD from that of control was 0.81 (95% confidence interval: 0.68, 0.93), with Tei index cutoff value of 0.35 had a sensitivity of 84.6% and a specificity of 60.0% in differentiating DMD children from controls. **Conclusion** TDI-Tei index can be adopted for early detection of left ventricular dysfunction in DMD patients, which could provide valuable reference for early intervention.

Keywords: Tissue Doppler Imaging; Tei Index; Ventricular Function; Duchenne Muscular Dystrophy; Children

杜氏型肌营养不良(Duchenne muscular dystrophy, DMD)是一种罕见的隐性遗传性肌变性疾病^[1], 以横纹肌纤维化、结缔组织增生以及脂肪沉积为主要病理变化。患者早期临床表现为四肢肌肉萎缩、无力, 腓肠肌可表现为假性肥大, 心肌也会发病, 但由于患儿活动受限, 心脏的病变较隐匿, 往往发现时已出现心力衰竭的症状, 成为患者死亡的首要原因^[2]。研究揭示尽早发现心脏功能受损并及时治疗, 可改善患者预后^[3]。利用多普勒组织成像(tissue doppler imaging, TDI)测得Tei指数评估心脏功能是一项简便、可靠的新技术。本研究拟探讨应用TDI测得Tei指数早期检测DMD患儿左室功能损伤的价值。

1 资料与方法

1.1 研究对象 自2020年1月至2020年12月来广州中医药大学深圳医院(福田)超声科检查的26例DMD患儿。DMD的诊断通过DNA分析和/或肌肉活检。所有患者均无心衰临床表现, 无服用改善心脏功能药物治疗的病史。对照组为健康儿童, 入选标准为性别、年龄相匹配一致。根据病史和体检排除有心脏疾病和影响心脏功能的其他疾病者。本院伦理委员会批准了该项研究, 并获得监护人书面知情同意。所有患儿测量身高(cm)与体重(kg), 并计算体表面积(体表面积= $0.0061 \times$ 身高+ $0.0128 \times$ 体重- 0.1529)。

1.2 仪器与方法 采用Mindray Resona 7.0超声诊断仪进行心脏超声检查, 配有SP5-1U探头(频率2.0~5.0MHz)。患儿取平卧位或左侧卧位, 连接心电图。于心尖和胸骨旁声窗检查, M型超声模式下测量心脏径线, 包括左室舒张末期内径(left

【第一作者】刘 晓, 女, 主治医师, 主要研究方向: 心脏超声及肌骨超声。E-mail: sister1985@163.com

【通讯作者】潘 敏, 女, 主任医师, 主要研究方向: 心脏超声及肌骨介入超声。E-mail: min.pan@siat.ac.cn

ventricular end-diastolic inner diameter, LVEDD), 左房内径(left atria diameter, LAD)。双平面Simpson法测量左室收缩末期容积(left ventricular end-systolic volume, LVESV)、左室舒张末期容积 (left ventricular end-diastolic volume, LVEDV)、左室射血分数 (left ventricular eject fraction, LVEF)。血流脉冲多普勒测量二尖瓣口舒张早期峰值流速(E)、舒张晚期峰值流速(A)、计算E/A。启动TDI脉冲显像模式, 将取样容积置于心尖四腔图二尖瓣环左室侧与二尖瓣后叶连接处, 取样容积大小为2~4mm, 调整取样线与二尖瓣环运动方向夹角<20°。记录瓣环运动曲线, 走纸速度100mm/s。

根据TDI获得二尖瓣环运动曲线测量Tei指数: 曲线可以显示收缩期S波、舒张早期Ea波、舒张晚期Aa波(图1)。测量S波终末至下一Ea波起始的时间, 即为等容舒张时间(isovolumic relaxation time, IRT), Aa波终末至下一S波起始的时间, 即为等容收缩时间(isovolumic contraction time, ICT), S波的开始到结束的时间为射血时间(ejection time, ET), 计算左室Tei指数=(IRT + ICT)/ET。所有测量由不知道受检者身份的医师完成。

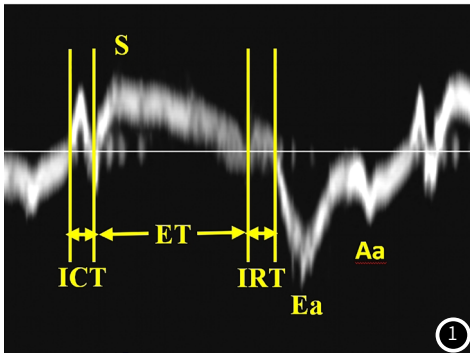


图1 二尖瓣环左室侧TDI图, ICT, IRT及ET的测量

1.3 重复性检验 随机选取10名DMD患儿与10名正常对照儿童图像, 由同一医师在不同时间(1周后)分析, 检测观察者组内的重复性; 由不同医师同一时间分别分析20名受试者图像, 检测观察者间的重复性。

1.4 统计学方法 应用SPSS 22.0统计分析研究数据, 定量数据以($\bar{x} \pm s$)表示。两组间各项指标的比较采用独立样本t检验; 应用受试者工作特征曲线(ROC曲线)分析Tei指数区分DMD患儿与正常儿童心脏功能的截点及其敏感度和特异度。观察者内和观察者间的重复性检测采用Bland-Altman分析。P<0.05表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组研究对象基本资料与常规心功能参数的比较 26例DMD患儿与25例正常对照儿童均为男性。两组间年龄、身高、体重、体表面积差异均无统计学意义(P>0.05)。DMD组患儿心率较正常对照组显著增快(P<0.001)。两组之间常规超声心动图指标包括LVEDD、LAD、LVEDV、LVESV、LVEF、二尖瓣口E、A、E/A均无显著性差异(P>0.05, 见表1)。

2.2 DMD组与正常对照组Tei指数结果及其比较 与正常对照组相比, DMD组Tei指数显著升高(P<0.001), ICT延长(P<0.01), ET缩短(P<0.001), 差异有统计学意义; 两组间IRT无明显差异(P=0.092), 见表2。

表1 DMD患儿与正常对照儿童基本信息与常规超声心动图指标比较

基本信息	DMD患儿(n=26)	正常对照儿童(n=25)	P
年龄(岁)	8.69±1.19	8.80±1.55	0.782
身高(cm)	131.8±9.2	135.5±7.1	0.114
体重(kg)	30.5±9.1	31.7±5.9	0.577
体表面积(m ²)	1.04±0.16	1.08±0.11	0.308
心率(次/分)	97.7±8.6	76.3±9.2	0.000
LVEDD (mm)	39.2±5.4	40.8±4.4	0.252
LAD (mm)	22.4±3.3	23.9±3.3	0.17
LVEDV(mL)	52.0±11.5	50.8±12.6	0.720
LVESV(mL)	19.1±4.9	17.4±4.9	0.226
LVEF (%)	63.6±4.7	63.9±3.1	0.782
E(m/s)	1.06±0.17	1.10±0.16	0.487
A(m/s)	0.67±0.14	0.65±0.13	0.526
E/A	1.63±0.37	1.75±0.43	0.310

表2 DMD组与正常对照组Tei指数指标比较

指标	DMD患儿(n=26)	正常对照儿童(n=25)	P
ICT(ms)	52.5±10.7	45.9±5.7	0.009
IRT(ms)	52.3±7.9	55.2±3.3	0.092
ET(ms)	264.8±18.1	295.3±11.0	0.000
Tei指数	0.40±0.06	0.34±0.02	0.000

2.3 采用受试者工作特征曲线(ROC曲线)计算Tei指数区分DMD患儿与正常儿童心脏功能的曲线下面积及截点 Tei指数区分DMD患儿与正常儿童心脏功能的曲线下面积为0.81(95%可信区间: 0.68、0.93, 见图2), 以Tei指数0.35为截点预测左心整体功能受损的敏感度和特异度分别为84.6%和60.0%。

2.4 重复性检验 Bland-Altman分析 观察者组内具有良好的相关性(r=0.867, P<0.001), Bland-Altman分析结果显示观察者组内重复性良好, 差值95%的可信区间为(-0.081, 0.095)。观察者组间相关性好(r=0.878, P<0.001), Bland-Altman分析结果显示组间重复性好, 差值的95%可信区间为(-0.082, 0.096)。

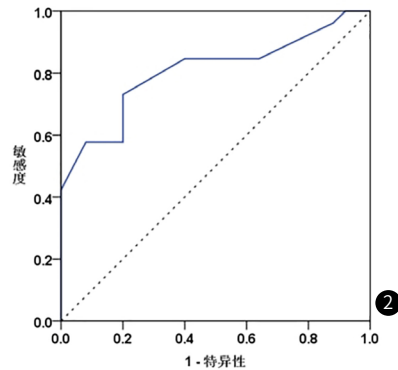


图2 ROC分析显示Tei指数曲线下面积为0.81(95%可信区间: 0.68、0.93)

3 讨论

DMD是染色体上抗肌萎缩蛋白基因缺陷所致的遗传性肌变性疾病,因抗肌萎缩蛋白不仅位于骨骼肌,也存在于心肌细胞上,故所有DMD患儿均可累及心脏,存在发展为扩张性心肌病和充血性心力衰竭的风险。文献报道DMD患儿在10岁以上即有明显心肌病症状^[4]。DMD患儿由于肌肉无力,活动范围与强度小,即使心脏功能受损,早期也表现不出明显的症状,当心功能严重受损或失代偿时,才有症状,但往往已到达心衰程度。因此,早期检测DMD患儿潜在心脏功能损害很重要。研究显示在DMD患儿病程早期使用改善心脏功能的药物,可以遏制病情进展,改善患者预后^[3]。因此,尽早检测出DMD患儿的心脏功能损伤是临床急需解决的问题。

超声心动图是最常用于无创性评估DMD心功能的影像学检查方法。然而,传统超声心动图技术在评估心功能时有很大的局限性,不能早期检测出患儿心脏损伤^[5]。斑点追踪成像测量心肌应变是评估心脏收缩功能的新技术^[6],二维斑点追踪成像能够早期发现DMD儿童亚临床心功能不全^[7],但是,它不能跟踪声波平面以外的心脏运动,且测量繁琐费时。三维斑点追踪成像可跟踪三个维度的斑点运动,不会出现二维斑点追踪成像追踪不到平面外的现象,具有能够快速一次性获取心脏全部容积数据、准确性高、重复性好的优点^[8-9],但其对图像质量、成像帧频、患者的配合度以及操作者熟练度均有较高的要求。DMD患儿由于活动少以及服用激素导致的肥胖,图像质量较差,因此限制了三维超声及斑点追踪成像的应用。

Tei指数可综合评价心室收缩和舒张整体功能,作为时间间期的比值,它同时包含与收缩、舒张功能密切相关的ICT、IRT、ET等指标,与血流多普勒测得Tei指数相比,其优势是测量简单便捷,准确度高、可靠性强。研究显示TDI测得Tei指数与心导管检查测得指标有良好相关性,且不受心室解剖形态、心率变化等因素的影响^[10]。Tei指数的测量可以应用血流多普勒法、组织多普勒法或M型法。本研究应用组织多普勒测法测量DMD患儿及正常对照儿童左室Tei指数,结果显示,DMD患儿Tei指数较正常对照组明显升高,而两组间的左室射血分数与E/A却无显著性差异,提示组织多普勒Tei指数能在传统心功能指数无明显减低情况下发现早期心脏功能受损。这与既往血流多普勒测得Tei指数对DMD患者的研究结果一致^[11-12]。本研究应用TDI测量Tei指数,可在同一心动周期测得所有时间间期,降低不同心动周期心率波动对结果的影响。此外,TDI能够直接反映心肌运动,受心脏前负荷的影响较小^[13]。

本研究结果显示,DMD组Tei指数升高、ICT延长,而两组间IRT无明显差异,反映了DMD患儿左室整体功能减低、收缩功能减低、舒张功能无明显减低。考虑本研究这样的结果是由于心肌损害导致左室收缩力降低,导致收缩期左室压力上升缓慢,主动脉瓣开放延迟,延长了ICT;左室收缩力减低同时会导致ET缩短,因而Tei指数升高。本研究两组之间IRT无明显差异,说明DMD患儿早期左室舒张功能尚正常。

文献报道TDI测得Tei指数可应用于川崎病、化疗后心肌病、妊娠高血压胎儿等各种心脏疾病的心功能评估,并能够早期检测亚临床的心功能损伤^[14-16]。本研究应用组织多普勒测得Tei指数评价DMD患儿心脏功能,国内外鲜有报道。DMD患儿的心肌损伤为肌纤维破坏所致,且收缩与舒张功能均受损,因此左室整体功能减低,而TDI-Tei指数是反映心脏整体功能的有效指标。本研究应用

ROC曲线分析Tei指数区分正常与DMD患儿的能力,结果显示,Tei指数的曲线下面积为0.81,证明Tei指数鉴别DMD与正常儿童心脏功能的效能很高,可以早期发现DMD患儿的左心功能受损,以Tei指数0.35为截点区分DMD患儿与正常儿童的敏感度和特异度分别为84.6%、60.0%。

本研究有一定的局限性。首先,样本量小,尚需进一步的多中心、大样本研究,明确Tei指数早期评价DMD儿童心脏功能损害的意义。其次,DMD儿童心脏功能的评价缺少“金标准”,仅应用超声心动图进行评估有一定的主观性。本研究中采用了盲法测量,尽量降低主观偏倚。

综上所述,组织多普勒测得Tei指数可定量评估DMD患儿左室整体功能,早期发现DMD患儿的心功能受损,为DMD患儿亚临床心脏功能损伤的早期干预提供参考。

参考文献

- [1] 闫炳苍,李建军.先天性肌营养不良合并脑白质营养不良附1例报道[J]. 罕少疾病杂志,2010,17(1):50-51.
- [2] Eagle M, Baudouin S V, Chandler C, et al. Survival in duchenne muscular dystrophy: Improvements in life expectancy since 1967 and the impact of home nocturnal ventilation[J]. Neuromuscul Disord, 2002, 12(10): 926-929.
- [3] Towbin J A. A noninvasive means of detecting preclinical cardiomyopathy in Duchenne muscular dystrophy? [J]. J Am Coll Cardiol, 2003, 42(2): 317-318.
- [4] Muntoni F. Cardiac complications of childhood myopathies [J]. J Child Neurol, 2003, 18(3): 191-202.
- [5] Jefferies J L, Eidem B W, Belmont J W, et al. Genetic predictors and remodeling of dilated cardiomyopathy in muscular dystrophy [J]. Circulation, 2005, 11(2): 799-804.
- [6] Collier P, Phelan D, Klein A A. A test in context: Myocardial strain measured by speckle-tracking echocardiography [J]. J Am Coll Cardiol, 2017, 69(8): 1043-1056.
- [7] Taqatqa A, Bokowski J, Diab K A, et al. The use of speckle tracking echocardiography for early detection of myocardial dysfunction in patients with duchenne muscular dystrophy [J]. Pediatr Cardiol, 2016, 37(8): 1422-1428.
- [8] Yu H K, Xia B, Liu X, et al. Initial application of three-dimensional speckle-tracking echocardiography to detect subclinical left ventricular dysfunction and stratify cardiomyopathy associated with Duchenne muscular dystrophy in children [J]. Int J Cardiovasc Imaging, 2019, 35(1): 67-76.
- [9] Cheung Y F. The role of 3D wall motion tracking in heart failure [J]. Nat Rev Cardiol, 2012, 9(11): 644-57.
- [10] 唐晓,肖雪花. TDI和Tei指数对比分析冠心病支架治疗前、后左室功能 [J]. 罕少疾病杂志, 2011, 18(5): 7-11.
- [11] 吴进, Louis I B, Ricardo H P, 等. Tei指数评价Duchenne进行性肌营养不良症患者心功能 [J]. 中华超声影像学杂志, 2005, 14(5): 392-393.
- [12] Tekten T, Onbasili A O, Ceyhan C, et al. Novel approach to measure myocardial performance index: Pulsed-wave tissue Doppler echocardiography [J]. Echocardiography, 2003, 20(8): 503-510.
- [13] Schaefer A, Meyer G P, Hilfiger-Kleiner D, et al. Evaluation of tissue doppler tei index for global left ventricular function in mice after myocardial infarction: Comparison with Pulsed Doppler Tei index [J]. Eur J Echocardiogr, 2005, 6(5): 367-375.
- [14] Ajami G, Borzouee M, Amoozgar H, et al. Evaluation of myocardial function using the Tei index in patients with Kawasaki disease [J]. Cardiol Young, 2010, 20(1): 44-48.
- [15] Uçar T, Ileri T, Atalay S, et al. Early detection of myocardial dysfunction in children with beta-thalassaemia major [J]. Int J Cardiovasc Imaging, 2009, 25(4): 379-386.
- [16] 李天刚, 王艺璇, 曹淑娜, 等. 组织多普勒Tei指数在妊娠高血压疾病胎儿左心功能评价的应用研究 [J]. 中国临床医学影像杂志, 2020, 31(8): 596-599.

(收稿日期: 2021-02-04)