

论著

Application of Quantitative Parameters of CMR T₁-Mapping in Hypertrophic Cardiomyopathy: Native T₁ and ECV*

NIE Wei-xia, GAO Li, LI Ya, LI Yi-hua, LAI Shu-tian, YUAN Xu-chun*.

Fuwai Hospital Chinese Academy of Medical Sciences, Shenzhen 518000, Guangdong Province, China

ABSTRACT

Objective To evaluate the clinical value of NativeT₁ and ECV in diffuse myocardial fibrosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy. **Methods** Cardiac magnetic resonance imaging (CMR) was performed in 47 patients with clinically diagnosed HCM and 24 normal volunteers [including cardiac film, pre-enhanced T₁-mapping, post-enhanced T₁-mapping and delayed gadolinium contrast enhancement (LGE)]. Calculate the NativeT₁ value and ECV value; NativeT₁ and ECV in patients with hypertrophic cardiomyopathy were observed. Independent sample t-test was used between the case group and the normal group, and the correlation between the parameters was analyzed by Spearman correlation analysis. The diagnostic efficiency was evaluated by the area under the ROC curve. According to whether the hypertrophic myocardium had delayed enhancement or not, the patients were divided into LGE (+) group and LGE (-) group, and the NativeT₁ and ECV values between the two groups were compared. **Results** NativeT₁ and ECV in the case group were significantly higher than those in the normal group, the difference was statistically significant, NativeT₁ value [(1297.148±66.800) ms: (1113.375±98.637), P=0.019]; ECV value[(37.829±6.850)%: (33.666±3.952)%, P=0.016]; NativeT₁ and ECV in the LGE (+) group were higher than those in the LGE (-) group, but the difference was not statistically significant. Spearman correlation analysis between the two parameters showed that there was a positive correlation between NativeT₁ value and ECV value [r=0.56 (P<0.001)]; ROC curve, NativeT₁ [AUC=0.909, sensitivity 79.2%, specificity 95%], ECV [AUC=0.673, sensitivity 66.7%, specificity 66.0%]. The diagnostic efficiency of ECV was higher, and the difference was statistically significant (P<0.001). **Conclusion** MRI T₁-mapping can quantitatively diagnose to myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy, and NativeT₁ has a better diagnostic efficiency than ECV.

Keywords: Hypertrophic Cardiomyopathy; T₁-Mapping; NativeT₁ Value; ECV; LGE

肥厚型心肌病(hypertrophic cardiomyopathy, HCM)是一种多种基因决定的心肌疾病，其特征是左心室壁厚度增加，60%的病例是由心肌节蛋白基因突变引起的^[1]，估计在普通人群中的患病率至少为1/500^[2]。虽然许多肥厚性心肌病患者没有症状，但一些患者可能出现心力衰竭症状、心绞痛、心悸、晕厥和心脏性猝死^[3]。

心脏磁共振(cardiovascular magnetic resonance, CMR)成像在心肌病的诊断和鉴别诊断中应用越来越广泛，可对心脏的形态、结构、功能和组织特征进行评价。心脏磁共振延迟增强(late gadolinium enhancement, LGE)成像是通过纤维化心肌与正常心肌信号强度对比来识别病灶，其无法对弥漫性心肌纤维化进行甄别。心脏磁共振成T₁mapping可定量评估肥厚型心肌病患者心肌纤维化。T₁-mapping技术可以量化心脏的纵向弛豫时间(T₁)，并生成像素编码的彩色图像，其中像素值代表每个像素的T₁值大小，甚至可以描绘心肌内相对较小的变化，从而能够进行详细的组织病理学描述^[4]。此外，还可以利用细胞外顺磁造影剂引起的纵向弛豫时间缩短效应来获得注药后T₁-mapping；记录造影剂前后T₁值及血细胞比容，就可以直接计算细胞外体积ECV(Extracellular Volume)，其是对心脏细胞外基质的相对扩张的量化。ECV的变化通常由间质体积分数的变化引起，作为间质重塑和间质纤维化的替代标志物^[5-7]，因此T₁-mapping序列中初始T₁值(NativeT₁)及ECV值可以对肥厚型心肌病弥漫性心肌纤维化状态进行量化评估。

本研究目的在评价CMRI-T₁Mapping技术NativeT₁值、ECV值在无创评估肥厚型心肌病患者弥漫性心肌纤维化中的临床应用价值。

1 资料与方法

1.1 研究对象 分析2020年8月至2021年9月临床诊断肥厚型心肌病患者50例，其中3名患者因患者后期无法配合完成扫描或心律失常后期图像伪影较重，导致增强后T₁-mapping数据缺损或ECV值计算失败；病例组共搜集47例，男34例，女13例，平均年龄49岁，心率为59~98次/min，体重指数17~34 kg/m²，射血分数(Ejection Fraction, EF)为35%~79%，左室舒张末期容量指数(End-diastolic volume index EDVi)为41~m³，左室舒张末期心肌质量指数(End-diastolic myocardial mass index)为45~90g/m²。

纳入标准为^[8]：心脏磁共振测量室间隔或左心室壁厚度≥15mm，或有明确家族史者厚度≥13mm，排除负荷增加等其他原因造成的左心室壁增厚。排除标准：包括心脏起搏器、植入式助听器、颅内金属夹、眼内金属假体、胰岛素泵、极度幽闭恐惧症、肾功能

心脏磁共振T₁-Mapping技术定量参数在肥厚型心肌病中的应用：初始T₁及ECV*

聂伟霞 高立 李涯

李亿华 赖树填 袁旭春*

中国医学科学院阜外医院深圳医院放射科
(广东 深圳 518000)

【摘要】目的 通过对比肥厚型心肌病患者与正常志愿者之间NativeT₁值与ECV值，评估两者在肥厚型心肌病患者弥漫性心肌纤维化中的临床应用价值。**方法** 连续收集47例临床诊断为HCM的患者及24例正常志愿者行心脏磁共振成像(CMR)检查[包括心脏电影、增强前T₁-Mapping、增强后T₁-Mapping及延迟钆对比剂增强(LGE)]。经后处理计算NativeT₁值及ECV值；同时观察肥厚型心肌病患者心肌LGE有无强化；病例组与正常组间NativeT₁及ECV值采用独立样本t检验，P<0.05有统计学意义；参数间的相关性采用Spearman相关分析；ROC曲线下面积评估其诊断效能。根据肥厚段心肌有无延迟强化，将病例组分为LGE(+)组和LGE(-)组，并对比两组之间的NativeT₁值与ECV值。**结果** 病例组NativeT₁及ECV高于正常组，两组间NativeT₁、ECV值差异具有统计学意义；NativeT₁值[(1297.148±66.800)ms: (1113.375±98.637), P=0.019]；ECV值[(37.829±6.850)%: (33.666±3.952)%, P=0.016]；LGE(+)组NativeT₁及ECV高于LGE(-)组，差异无显著统计学意义；两参数间Spearman相关分析，NativeT₁值与ECV值具有正相关关系[r=0.566, P<0.001]；ROC曲线，NativeT₁[AUC=0.909，灵敏性79.2%、特异性95%]，ECV[AUC=0.673，灵敏性66.7%、特异性66.0%]。NativeT₁诊断效能较高，两者差异具有统计学意义(P<0.01)。**结论** 磁共振T₁-Mapping技术可以对肥厚型心肌病心肌纤维化进行定量诊断，其参数NativeT₁诊断效能优于ECV。

【关键词】 肥厚型心肌病；T₁-Mapping；NativeT₁值；ECV；LGE

【中图分类号】 R445.2

【文献标识码】 A

【基金项目】 院士青年英才培育基金资助
(YS-2019-016)

DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2023.05.017

【第一作者】 聂伟霞，女，主治医师，主要研究方向：心脏大血管磁共振诊断。E-mail: nwx2009@163.com

【通讯作者】 袁旭春，男，主任医师，主要研究方向：先心病影像诊断与介入治疗。E-mail: yxchmail@aliyun.com

不全($\text{GFR} < 30 \text{ mL/min}/1.73 \text{ m}^2$)等。另选择健康志愿者24例，男16例，女8例，平均年龄36岁，无任何心血管疾病或全身疾病。该研究得到机构研究伦理委员会的批准，本文为回顾性研究，未签署知情同意书。

1.2 CMRI扫描参数 CMR在3.0T磁共振(MR)机(Ingenia, Philips)上进行。通过稳态自由进动电影成像评估左心室质量和功能分析，并扫描两腔、三腔、四腔心电影。CMR成像参数为：TR/TE 2.9/1.46；FOV $320 \times 340 \text{ mm}$ ；翻转角45°；矩阵大小 172×194 ；层厚8 mm。然后用改进的Look-Locker反转恢复(Molli)序列在3个不同反转准备时间的短轴图像(基底、左室中段和心尖水平)上进行 T_1 值定量， T_1 mapping扫描参数如下：TR/TE 2.4/1.1ms, FOV $300 \times 300 \text{ mm}$ ，矩阵 152×152 ，翻转角20°；层厚8mm。在团注造影剂10-15min后，使用相同的成像参数在舒张晚期采集增强后 T_1 值及延迟强化(LGE)。心脏打药前采用5(3)3 Molli扫描模式，增强后 T_1 采用MOLLI序列4s(1s)3s(1s)2s的模式扫描。

1.3 数据分析 所有图像均由两位分别在心血管影像诊断领域拥有12年以上和10年诊断经验的医师进行图像质量评价、并对疾病进行诊断。数据的测量是在专用的数据处理平台CVI(Circle Cardiovascular Imaging) 4.2上进行，并记录心功能及Native T1值、ECV值等测量值。病例组和对照组均有软件进行分析得出相应心功能、Native T1值、ECV值，将病例组与对照组的数据进行统计、分析；同时将肥厚型心肌病患者中LGE(+)组与LGE(-)组的Native T1值及ECV值进行统计、分析。

1.4 统计分析 所有连续数据用均值土标准差(SD)表示，所有统计分析使用SPSS Statistics 25(IBM Corporation, Armonk, New York)。采独立样本t检验对比两组间数据差异；两变量间相关性采用非正态分布Spearman相关分析；ROC曲线评价两参数诊断

效能。P值小于0.05被认为具有统计学意义。

2 结果

2.1 病例组左室射血分数及左室心肌质量指数均高于正常值 差别具有统计学意义，且差异具有统计学意义；其余(性别、年龄、体重指数、心率、左室EDVI等)无明显差别(表1)。

2.2 病例组NativeT1值及ECV值较正常对照组(图1)均有所升高 且 $P < 0.05$ ，差异具有统计学意义(表2)。

2.3 病例组LGE+与LGE-亚组间 LGE+组NativeT1值及ECV值较LGE-组略有升高， $P > 0.05$ ，差异无显著统计学意义(表3)。

2.4 Spearman相关分析 NativeT1与ECV值具有正相关关系($P < 0.001$)(图2)。

2.5 ROC曲线示 ECV值诊断效能高于NativeT1值，两者差异具有统计学意义(图3、表4)。

表1 肥厚型心肌病与正常对照组间基本情况

	病例组	正常组	F值	P值
年龄(年)	49±14	36±14	.441	.509
性别(男/女)	34/13	16/8	.870	.354
心率(次/分)	67±9	72±13	2.227	.321
LVEF(%)	63±9	60±4	9.405	.003
LVEDV指数(mL/m^2)	64.6±14.7	65.6±11.1	.355	.553
体重指数	24.8±3.67	22.4±3.39	.999	.321
心肌质量指数	71.8±17.65	64.8±12.24	7.569	.008

注：LVEF与心肌质量指数差异具有统计学意义， $P < 0.05$ 。

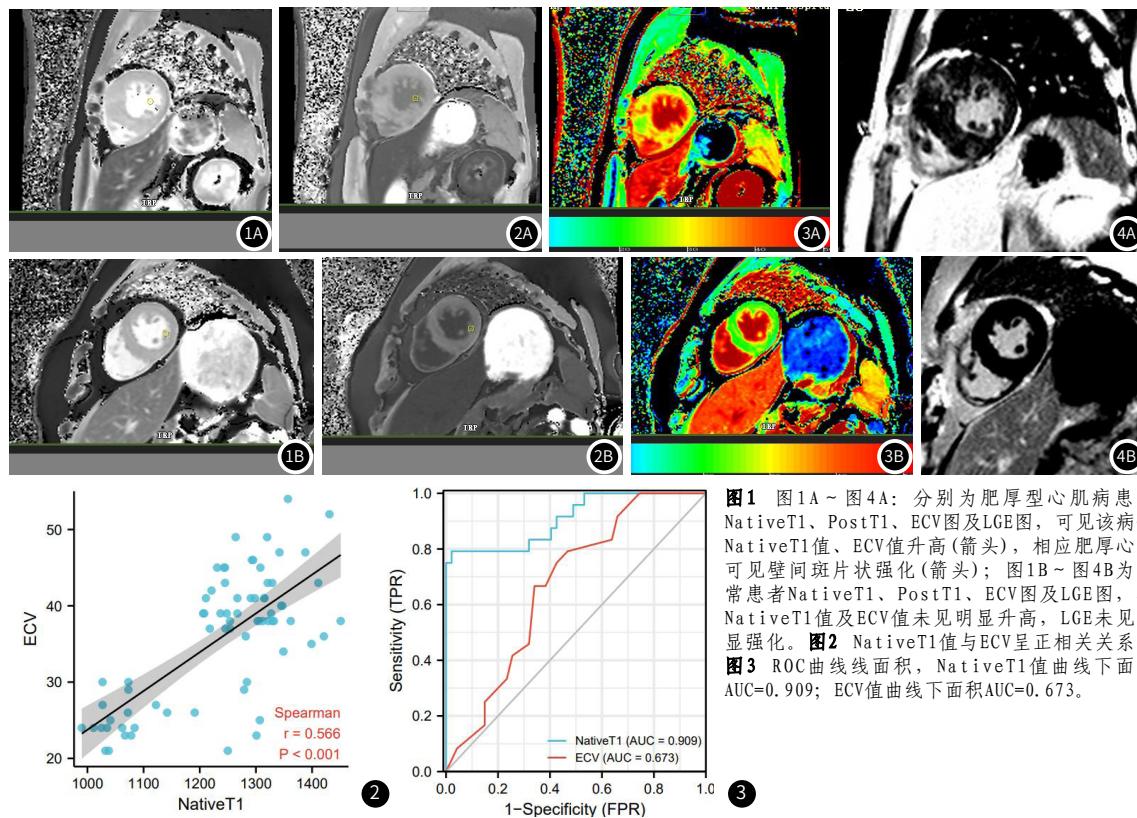


图1 图1A~图4A：分别为肥厚型心肌病患者NativeT1、PostT1、ECV图及LGE图，可见该病例NativeT1值、ECV值升高(箭头)，相应肥厚心肌可见壁间斑片状强化(箭头)；图1B~图4B为正常患者NativeT1、PostT1、ECV图及LGE图，其NativeT1值及ECV值未见明显升高，LGE未见明显强化。图2 NativeT1值与ECV呈正相关关系。

图3 ROC曲线面积，NativeT1值曲线下面积 $AUC=0.909$ ；ECV值曲线下面积 $AUC=0.673$ 。

表2 对照组与病例组NativeT1值、ECV值

病例组	对照组	t值	P值
NativeT1 1297.148±66.800	1113.375±98.637	9.289	.019
ECV 37.829±6.850	33.667±3.952	2.747	.016

注： $P < 0.05$ 具有统计学意义，正常与HCM组间NativeT1值差异不具有统计学意义、ECV值差别具有统计学意义。

表3 肥厚型心肌病患者LCG+与LGE-亚组间NativeT1值、ECV值

	LCG+	LGE-	t值	P值
NativeT1	1300.666±70.618	1294.611±64.231	0.302	.801
ECV	38.600±7.859	37.444±5.982	0.537	.207

注： $P < 0.05$ 具有统计学意义，HCM中LCG+、LGE-组间NativeT1值、ECV值差异不具有统计学意义。

表6 DeLong's test检验显示

变量	曲线下面积(AUC)	置信区间(CI)	截点值	灵敏性	特异性	约登指数
NativeT ₁	0.909	0.830-0.987	1192.00	0.792	0.950	0.770
ECV	0.673	0.548-0.798	34.500	0.667	0.660	0.326

注: NativeT₁诊断效能优于ECV值, 结果具有统计学意义(P = 0.005)。

3 结 论

肥厚型心肌病是最常见的遗传性心血管疾病, 心肌纤维化是其特征之一。CMR可以通过LGE检测局部纤维化, 但在弥漫性纤维化过程中, 将无LGE心肌面积作为正常参照是不恰当的。Sibley等人^[9]研究显示, T₁时间与心肌病患者的间质纤维化相关, 亦包括没有局灶性LGE的患者。T₁-Mapping技术中NativeT₁值代表心肌和细胞外基质的T₁特征, 在水肿和纤维化的病理状态下具有较长的弛豫时间。增强后T₁值亦可用于检测弥漫性纤维化。由于肥厚型心肌病的心肌纤维化倾向于弥漫性而不是局灶性, 增强后T₁-Mapping在区分肥厚型心肌病与其他非缺血性心肌病的纤维化方面更精确^[10]。而ECV值反映了未被心肌细胞占据的心肌组织分数, 结合血细胞容积, Native T₁及Enhanced T₁得到ECV值, 因此ECV值较NativeT₁值更为精确, 且可重复性较高。Dass等人^[11]首先表明, 与健康对照组相比, HCM患者无论有无延迟强化, 其NativeT₁值及ECV值弥漫性升高。本研究的Native T₁值及ECV值病例组高于正常对照组, 差异具有统计学意义, 证实了心肌纤维化的弥散状态, 从而可以对纤维化进行量化。Kellman^[10]等人指出T₁-mapping是一种很有前途的技术, 弥补LGE对弥漫性心肌病的判断不足。此外, Taylor et al.^[12]和Lu^[13]等人的研究指出与传统的LGE技术相比, T₁-mapping能够更好地、非侵入性地评估心肌纤维化的严重程度, 达到心脏活检等有创检查的水平。

在亚组分析中, HCM-LGE(+)组较HCM-LGE(-)组Native T₁值及ECV值升高, 差异不具有显著统计学意义, 但本研究发现NativeT₁值会随着强化程度的增重而相应升高, 且预示着其预后较差。Kato^[14]等人研究证明, 肥厚型心肌病LGE阴性NativeT₁值也有所升高, 且证实了LV壁厚与NativeT₁之间的显着相关性。

本研究表明NativeT₁与ECV呈正相关关系, Dass等人^[11]等人的研究结果也得以证实。与传统的测量心肌壁厚度和LGE的方法相比, T₁-mapping在检测心肌病患者的心肌变化方面精确。Taylor等人^[12]认为弥漫性纤维化可能在舒张功能障碍的病理生理学中起重要作用, 在非缺血性心肌病患者中, 左室射血分数降低与ECV增加相关。由于肥厚型心肌病患者同时存在间质纤维化和替代性纤维化, 因此心肌的收缩性也会受到影响。我们研究表明病例组左室射血分数及左室心肌质量指数均较对照组高, 且差异具有统计学意义, 这可能和我们入组的病变大多为疾病早期, 心肌细胞肥大、心肌质量增加, 左心收缩功能增强有关。从ROC曲线来看, NativeT₁值诊断效能优于ECV值, 但NativeT₁随着磁共场强变化而变化, 而ECV值几乎不受场强影响, 从这点来讲, ECV值在评价肥厚型心肌病心肌纤维化方面可重复性更高。亦有研究表明T₁-Mapping定量弥漫性心肌纤维化程度也与肥厚型心肌病舒张性心力衰竭的发生有关。一些研究^[15-17]表明造影剂后T₁-Mapping时间较短所确定的高度弥漫性纤维化与左室充盈压升高有关。Nahla et al.^[18]将ECV与有无梗阻进行相关分析, 结果表明前间隔及前壁基底段ECV的升高与梗阻的存在呈正相关, 说明在左心室流出道梗阻的情况下, 前间隔、前壁的肥厚是压力最大的节段。Ooiji^[19-20]等人也报道了类似的研究。

本研究局限性: ①病例样本量相对较少; ②未将T₁-Mapping技术与LGE强化率之间进行详细对比; ③在弥漫性心肌纤维化与心力衰竭是否存心相关性方面未进行更深入研究。

总之, T₁-Mapping可用于识别HCM患者的弥漫性心肌纤维化。并对其纤维化程度进行量化。NativeT₁值与ECV在肥厚型心肌病诊断及治疗效果评估中提供一种可靠的量化指标; NativeT₁诊断效能高于ECV, 且NativeT₁值相对于ECV值获取无需对比

剂, 对肾功能不全患者亦带来更大帮助。

参考文献

- [1] Task Force, M Elliott, P M, et al. 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). Eur. Heart [J]. 2014, 35 (39), 2733-2779.
- [2] Maron, Barry J; Semsarian, Christopher; Ingles, Jodie; et al. New perspectives on the prevalence of hypertrophic cardiomyopathy [J]. Journal of the American College of Cardiology, 2015, 65 (12), 1249-1254.
- [3] Maron BJ. Clinical Course and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy [J]. New England Journal of Medicine, 2018, 379 (7): 655-668.
- [4] Guglielmo, M.; Fusini, L.; Muscogiuri, G.; et al. T1 mapping and cardiac magnetic resonance feature tracking in mitral valve prolapse [J]. European radiology. 2021, 31 (2), 1100-1109.
- [5] Habib M, Hoss S, Rakowsky H Evaluation of hypertrophic cardiomyopathy: newer echo and MRI approaches [J]. Current Cardiology Reports. 2019, 21 (8), 75.
- [6] Van Ooij, P. a; Allen, B. D. a; Contaldi, C. b; et al. 4D flow MRI and T1-mapping: assessment of altered cardiac hemodynamics and extracellular volume fraction in hypertrophic cardiomyopathy. [J]. Journal of Magnetic Resonance Imaging, 2016, 43 (1): 107-114.
- [7] Kim PK, Hong YJ, Im DJ, et al. Myocardial T1 and T2 mapping: techniques and clinical applications [J]. Korean Journal of Radiology. 2017, 18 (1): 113-131.
- [8] 宋雷, 邹玉宝, 汪道文, 等. 中国成人肥厚型心肌病诊断与治疗指南 [J]. 中华心血管病杂志, 2017, 45 (12): 1015-1032.
- [9] Sibley CT, Noureldin RA, Gai N, et al. T1 mapping in cardiomyopathy at cardiac MR: comparison with endomyocardial biopsy. Radiology, 2012, 265 (3), 724-732.
- [10] Kellman, P.; Aletras, A. H.; Mancini, C. et al. T2-prepared SSFP improves diagnostic confidence in edema imaging in acute myocardial infarction compared to turbo spin echo [J]. Magnetic resonance in medicine. 2007, 57 (5), 891-897.
- [11] Dass S, Suttie JJ, Piechnik SK, et al. Myocardial tissue characterization using magnetic resonance noncontrast T1 mapping in hypertrophic and dilated cardiomyopathy [J]. Circulation: Cardiovascular Imaging, 2012, 5 (6), 726-733.
- [12] Taylor AJ, Salerno M, Dharmakumar R, Jerosch-Herold M. T1 mapping [J]. Der Kardiologe. 2016, 9 (1), 67-81.
- [13] Lu M, Zhao S, Yin G, et al. T1 mapping for detection of left ventricular myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy: a preliminary study. European Journal of Radiology, 2013, e225-e231 (13).
- [14] Kato, S.; Nakamori, S.; Bellm, S. et al. Myocardial Native T1 Time in Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy [J]. The American journal of cardiology. 2016, 118 (7), 1057-1062.
- [15] 陈燕, 罗琳, 何建龙, 等. 探讨PSIR MoCo序列在CMR延迟增强扫描中的优势与Turbo FLASH及TrueFISP对比 [J]. 中国CT与MRI杂志, 2020, 18 (7): 54-56.
- [16] Huang, L.; Ran, L.; Zhao, P.; et al. MRI native T1 and T2 mapping of myocardial segments in hypertrophic cardiomyopathy: Tissue remodeling manifested prior to structurechanges [J]. British Journal of Radiology. 2019, 92 (1104), 20190634.
- [17] Robinson, MD, a Kelvin Chow, PHD, et al. Myocardial T1 and ECV MeasurementUnderlying Concepts and Technical Considerations [J]. JACC: Cardiovascular Imaging, 2019, 12 (11), 2333-2344.
- [18] Nahla D, Noha B, Ahmed K, et al. Cardiac MRI T1 mapping and extracellularvolume application in hypertrophic cardiomyopathy [J]. Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine. 2021, 52 (1) 1-9.
- [19] Ooij PV, Allen BD, Contaldi C, et al. (2016) 4D flow MRI and T1-mapping: assessment of altered cardiac hemodynamics and extracellular volume fraction in hypertrophic cardiomyopathy. J. Magn. Reson. Imaging. 2016, 43 (18), 107-114.
- [20] 张杨, 李小虎, 赵韧, 等. Danon病的临床及心脏共振研究进展 [J]. 中国CT与MRI杂志, 2021, 19 (7): 5-8.

(收稿日期: 2022-01-15)

(校对编辑: 姚丽娜)