

# 肥厚型心肌病患者小动脉弹性指数水平与左心室流出道梗阻的关系

杨 洋 陈 阵 徐桂中 艾 芬

**【摘要】** 目的:探讨肥厚型心肌病(HCM)患者小动脉弹性指数( $C_2$ )水平与左心室流出道梗阻的关系。 方法:纳入 2010 年 1 月至 2013 年 7 月间因肥厚型心肌病于我院心内科住院的患者 69 例,收集相关临床资料,比较  $C_2$  水平与相关指标的关联性。再根据左心室流出道梗阻情况的不同,将 HCM 患者分为梗阻性 HCM 与非梗阻性 HCM,比较两组患者的  $C_2$  水平。 结果:N 末端 B 型利钠肽原(NT-proBNP)、左室流出道最大压差(LVOTPG)与  $C_2$  呈显著负相关,左室短轴缩短率(LVFS)与  $C_2$  呈显著正相关,左室后壁宽度(LVPWD)与  $C_2$  无显著相关性,超敏肌钙蛋白 I(c-TNI)、左室射血分数(LVEF)、左室舒张末期内径(LVEDD)与  $C_2$  呈非线性相关。梗阻性 HCM 患者的  $C_2$  水平显著低于非梗阻性 HCM 患者。 结论: $C_2$  与 LVOTPG 密切相关,该指标可作为 HCM 患者左心室流出道梗阻病情进展的动态评价指标。

**【关键词】** 小动脉弹性指数;肥厚型心肌病;流出道梗阻

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2013.06.020

**Arterioles elasticity index and left ventricular outflow tract obstruction** YANG Yang, CHEN Zhen, XU Gui-zhong, AI Fen Department of Emergency, Wuhan Central Hospital Affiliated to Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430014, China

**【Abstract】 Objective:** To investigate the relationship between arterioles elasticity index ( $C_2$ ) and left ventricular outflow tract obstruction in patients with hypertrophic cardiomyopathy (HCM).

**Methods:** A total of 69 HCM patients were enrolled in this study from January 2010 to July 2013. General clinical information was collected and correlation between different concentrations of  $C_2$  and other related indexes was analyzed. Then, HCM patients were divided into obstructive and non-obstructive HCM groups according to the degree of left ventricular outflow tract obstruction, and  $C_2$  level was compared between the two groups.

**Results:**  $C_2$  was negatively related to N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) and left ventricular outflow tract maximum pressure (LVOTPG), and it was positively related to left ventricular fraction shortening (LVFS). There was no significant correlation between left ventricular posterior wall depth (LVPWD) and  $C_2$ .  $C_2$  was nonlinear correlated to high-sensitivity troponin I(c-TNI), left ventricular ejection fraction (LVEF) and left ventricular end-diastolic diameter (LVEDD). Compared with non-obstructive HCM patients,  $C_2$  was significantly decreased in obstructive HCM patients. **Conclusion:**  $C_2$  is closely correlated with LVOTPG, and it may be a dynamic evaluation index indicating the obstructive condition of left ventricular outflow tract in HCM patients.

**【Key words】** Arterioles elasticity index; Hypertrophic cardiomyopathy; Outflow tract obstruction

肥厚型心肌病(HCM)是临床上常见的遗传性心肌疾病,每年新发病率约 0.2%,年死亡率约 1%<sup>[1]</sup>。该病多于中青年起病,男性发病率显著高于

女性,约 1/3 患者有明确家族史。HCM 患者的心肌细胞呈弥漫性肥大、细胞核增大畸形、心肌纤维走行紊乱、肌丝交织或重叠排列<sup>[2]</sup>。典型病理特征为心肌收缩力减弱,左、右心室及(或)室间隔不对称肥厚,伴有二尖瓣收缩期前向运动,导致左心室舒张末期压力增高、流出道射血受阻、心室顺应性

作者单位:430001 武汉,华中科技大学同济医学院附属武汉市中心医院急诊科

通信作者:艾 芬,Email: aifen@medmail.com.cn

降低,形成高动力循环状态<sup>[3]</sup>。

动脉弹性降低不仅是血管病变早期的特异性和敏感性标志,而且反映了心血管疾病的发展进程<sup>[4]</sup>。小动脉弹性系数( $C_2$ )是评估 HCM 风险相关性的重要指标,研究证实在 HCM 动物模型中  $C_2$  水平增加<sup>[5]</sup>,但其与 HCM 患者的血流动力学指标之间是否具有相关性的研究不多,本文对此进行了初步探讨。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

2010 年 1 月至 2013 年 7 月于我院心内科住院的 HCM 患者 69 例,其中男性 46 例,女性 23 例,平均年龄( $45.15 \pm 13.50$ )岁。

HCM 诊断依据世界卫生组织/国际心脏病学会联合会(WHO/ISFC)的诊断标准<sup>[6]</sup>。入选标准:(1)超声心动图左心室壁或(和)室间隔厚度 $>15$  mm;(2)多普勒超声、磁共振发现心尖、近心尖室间隔肥厚,心肌致密或间质排列紊乱;(3)年龄 $<35$  岁,心电图 I、aVL、 $V_4 \sim V_6$  导联 ST 段下移且 T 波倒置;(4)基因筛查发现已知基因突变,或出现新的突变位点并与 HCM 连锁。排除标准:系统性红斑狼疮、高血压病、风湿性心脏瓣膜病累及二尖瓣、先天性心脏病累及室间隔、代谢性疾病伴发心肌肥厚。

本研究符合赫尔辛基宣言及中国临床试验研究法规,并经我院伦理委员会审核批准。

### 1.2 检测方法

收集患者的临床资料。所有患者均于入院后 24 h 内测定超敏肌钙蛋白 I(c-TNI)及 N 末端 B 型利钠肽原(NT-proBNP)。

使用 GE Vivid7 彩色超声诊断仪进行心脏超声心动图检查,受检者取左侧卧位,探头频率 2~4 MHz,双平面 Simpson 法测量左室射血分数(LVEF),待二维图像显示清晰后,适当调节增益,于每秒 50~80 帧条件下分别获取左心室流出道最大压差(LVOTPG)、左室舒张末期内径(LVEDD)、左室短轴缩短率(LVFS)、左室后壁宽度(LVPWD)。测定 2 个心动周期,取其平均值<sup>[7]</sup>。

使用 DO-2020 动脉弹性功能测定仪(美国 Hypertension Diagnostics Inc 公司)检测  $C_2$ 。受检者测定前 1 h 内禁饮酒精、咖啡及禁烟,静息状态下取仰卧位,固定装置于右前臂腕横纹上方,将支架上高灵敏平面压力波探头置于右侧桡动脉搏动最强处。调节仪器以获取理想脉搏波形及最大信号强度,同步记录 30 s 脉搏波形和血压,根据压力波

舒张期衰减度计算出  $C_2$  值,5 min 后重复测量,取 2 次结果的平均值,以  $\text{ml/mmHg} \times 100$  为计量单位。

### 1.3 统计学分析

本研究应用 SPSS 18.0 软件包进行统计学分析,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。计数资料采用率和构成比表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验。计量资料经正态一致性检验,符合正态分布的以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用独立样本  $t$  检验;符合偏态分布的以中位数表示,组间比较采用秩和检验。相关性分析采用 Pearson 检验。

## 2 结果

### 2.1 不同 $C_2$ 水平时各项指标的差异

将所有 HCM 患者以四分位法按入院时  $C_2$  水平由高到低分为 4 组:A 组  $C_2 \geq 10.43 \text{ ml/mmHg} \times 100$  ( $n = 19$ );B 组  $C_2$  水平介于  $7.75 \sim 10.42 \text{ ml/mmHg} \times 100$  ( $n = 22$ );C 组  $C_2$  水平介于  $5.03 \sim 7.74 \text{ ml/mmHg} \times 100$  ( $n = 13$ );D 组  $C_2 < 5.03 \text{ ml/mmHg} \times 100$  ( $n = 15$ )。

使用单因素方差分析,检验不同  $C_2$  水平时 c-TNI、NT-proBNP、LVOTPG、LVEF、LVFS、LVEDD、LVPWD 的差异(方差齐性检验  $P$  值均 $>0.05$ )。其中 NT-proBNP、LVOTPG、LVFS、LVPWD 的组间比较有统计学差异( $P < 0.05$ ),而各组间 c-TNI、LVFS、LVEDD 则无差异( $P > 0.05$ ),见表 1。

### 2.2 一元线性回归分析

对各项监测指标逐一进行一元线性回归分析显示:NT-proBNP 与  $C_2$  呈显著负相关,其线性回归方程为  $\text{NT-proBNP} = 0.322 - 68.391 \times C_2$ ,即  $C_2$  每升高  $1 \text{ ml/mmHg} \times 100$ ,NT-proBNP 降低  $68.096 \text{ pg/ml}$ ;LVOTPG 与  $C_2$  呈显著负相关,其线性回归方程为  $\text{LVOTPG} = 0.322 - 4.205 \times C_2$ ,即  $C_2$  每升高  $1 \text{ ml/mmHg} \times 100$ ,LVOTPG 将降低  $5.117 \text{ mmHg}$ ;LVFS 与  $C_2$  呈显著正相关,其线性回归方程为  $\text{LVFS} = 0.322 + 0.163 \times C_2$ ,即  $C_2$  每升高  $1 \text{ ml/mmHg} \times 100$ ,LVFS 将升高  $0.485\%$ ;而 LVPWD 与  $C_2$  无显著相关性;c-TNI、LVEF、LVEDD 与  $C_2$  呈非线性相关( $P > 0.05$ ),见表 2。

### 2.3 梗阻性与非梗阻性 HCM 患者的 $C_2$ 水平比较

以  $\text{LVOTPG} = 30 \text{ mmHg}$  为界,将 HCM 患者分为梗阻性 HCM 患者( $n = 23$ )与非梗阻性 HCM 患者( $n = 46$ )。梗阻性 HCM 患者的  $C_2$  显著低于非梗阻性 HCM 患者,即  $(6.84 \pm 1.21) \text{ ml/mmHg} \times 100$  对  $(9.12 \pm 2.47) \text{ ml/mmHg} \times 100$ , $P = 0.012$ 。

表 1 不同 C<sub>2</sub> 水平时各项指标的单因素方差分析

分组	c-TNI (ng/ml)	NT-proBNP (pg/ml)	LVOTPG (mmHg)	LVEF (%)	LVFS (%)	LVEDD (mm)	LVPWD (mm)
A 组	0.30 ± 0.36	1178.19 ± 512.57	23.54 ± 6.26	38.21 ± 5.26	8.68 ± 2.33	33.45 ± 3.14	8.96 ± 1.67
B 组	0.37 ± 0.25	1236.31 ± 478.04	28.06 ± 5.17	35.53 ± 3.47	8.35 ± 2.15	33.46 ± 4.11	9.51 ± 2.24
C 组	0.26 ± 0.31	1307.26 ± 503.51	33.64 ± 4.13	35.74 ± 4.71	8.02 ± 1.92	34.97 ± 5.23	10.55 ± 1.71
D 组	0.34 ± 0.41	1384.34 ± 437.29	37.13 ± 5.84	33.25 ± 3.22	7.73 ± 1.72	35.24 ± 4.30	11.09 ± 1.82
方差齐性检验 P 值	0.293	0.165	0.205	0.292	0.134	0.277	0.019
F 值	6.312	15.403	13.355	9.654	3.412	1.770	12.563
P 值	0.143	0.041	0.035	0.132	0.011	0.158	0.018

表 2 不同 C<sub>2</sub> 水平时各项指标的一元线性回归分析

分组	c-TNI (ng/ml)	NT-proBNP (pg/ml)	LVOTPG (mmHg)	LVEF (%)	LVFS (%)	LVEDD (mm)	LVPWD (mm)
A 组	0.30 ± 0.36	1178.19 ± 512.57	23.54 ± 6.26	38.21 ± 5.26	8.68 ± 2.33	33.45 ± 3.14	8.96 ± 1.67
B 组	0.37 ± 0.25	1236.31 ± 478.04	28.06 ± 5.17	35.53 ± 3.47	8.35 ± 2.15	33.46 ± 4.11	9.51 ± 2.24
C 组	0.26 ± 0.31	1307.26 ± 503.51	33.64 ± 4.13	35.74 ± 4.71	8.02 ± 1.92	34.97 ± 5.23	10.55 ± 1.71
D 组	0.34 ± 0.41	1384.34 ± 437.29	37.13 ± 5.84	33.25 ± 3.22	7.73 ± 1.72	35.24 ± 4.30	11.09 ± 1.82
回归系数	0.094	-68.391	-4.205	1.293	0.163	-0.253	-0.642
F 值	2.002	9.143	3.114	5.127	3.125	2.544	6.563
P 值	0.143	0.025	0.018	0.131	0.037	0.413	0.032
Pearson 相关系数	0.378	0.521	0.596	0.270	0.471	0.123	0.135
拟合度	0.143	0.271	0.355	0.073	0.222	0.015	0.018

3 讨论

HCM 以心室肌出现与血流动力学不符的肥厚,伴或不伴心腔缩小为主要特征。根据 LVOTPG 是否超出 30 mmHg,分为梗阻性 HCM 和非梗阻性 HCM,其中梗阻性 HCM 极易发生动脉压力升高,血管壁剪切应力增加,造成内皮机械性损伤、功能紊乱,细胞因子及炎性介质大量释放及内皮源性一氧化氮释放减少,导致血管收缩、重塑,动脉弹性降低,从而加重心肌缺血、二尖瓣反流、恶性心律失常,具有较高的猝死风险<sup>[8-10]</sup>。

动脉弹性减退不仅是血管病变早期的特异性和敏感性标志,而且其作为高危因素参与了心血管疾病的发生和发展<sup>[11]</sup>。因此开展动脉弹性检测可筛选出无症状的亚临床血管病变,为早期干预 HCM 病情进展提供客观依据,并可用来评价干预效果。动脉弹性功能检测主要有两项指标,C<sub>1</sub> 和 C<sub>2</sub>。C<sub>1</sub> 主要反映近端弹性大动脉顺应性,C<sub>2</sub> 主要反映远端小动脉弹性和微循环顺应性。小动脉中层主要为平滑肌,由于管壁较薄,胶原纤维含量少,其弹性的维持主要依赖于内皮释放的一氧化氮对平

滑肌张力的调节作用<sup>[12]</sup>。

临床上多采用 c-TNI、NT-proBNP 及超声心动图评价 HCM 患者的心脏结构及功能,本研究分析了 C<sub>2</sub> 与上述检测指标的相关性,发现 C<sub>2</sub> 与 NT-proBNP、LVOTPG 呈显著负相关,与 LVFS 呈显著正相关。梗阻性 HCM 患者的 C<sub>2</sub> 显著高于非梗阻性 HCM 患者,进一步验证了 LVOTPG 与 C<sub>2</sub> 呈负相关这一结论,提示 C<sub>2</sub> 水平能反映流出道梗阻的严重程度,是评判 HCM 患者预后转归的独立因素。

综上所述,C<sub>2</sub> 作为一种无创便捷的检测手段,可作为 HCM 患者左心室流出道梗阻病情进展的动态评价指标。本研究局限性在于样本量偏少,尚需多中心、大样本临床研究进一步验证。此外,C<sub>2</sub> 检测手段尚未统一,不同检测方法之间是否存在差异和干扰因素,有待今后继续深入研究。

参 考 文 献

[1] Dimitrow PP, Bober M, Michałowska J, et al. Left ventricular outflow tract gradient provoked by upright position or exercise in treated patients with hypertrophic cardiomyopathy without obstruction at rest[J]. Echocardiography, 2009,

- 26(5): 513-520.
- [2] Rickers C, Wilke NM, Jerosch-Herold M, et al. Utility of cardiac magnetic resonance imaging in the diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy[J]. *Circulation*, 2005,112(6): 855-861.
- [3] 杨松娜. 左室流出道梗阻继发感染性二尖瓣穿孔的超声心动图 2 例[J]. *中国超声医学杂志*, 2005,21(7):548-550.
- [4] 动脉功能临床研究协作组. 中国健康人群动脉弹性功能参数研究[J]. *中华心血管病杂志*, 2003,31(8):242-245.
- [5] Miyano I, Nishinaga M, Takata J, et al. Association between brachial-ankle pulse wave velocity and 3-year mortality in community-dwelling older adults[J]. *Hypertens Res*, 2010, 33(7):678-682.
- [6] Richardson P, McKenna W, Bristow M, et al. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathy [J]. *Circulation*, 1996, 93(5): 841-822.
- [7] 房芳, 李治安, 赵映, 等. 肥厚性心肌病心肌功能及收缩同步性斑点追踪显像评价[J]. *中国医学影像技术*, 2008, 24(6): 877-880.
- [8] Sandoo A, van Zanten JJ, Metsios GS, et al. The endothelium and its role in regulating vascular tone[J]. *Open Cardiovasc Med J*, 2010,23(4):302-312.
- [9] Raji L, Gonzalz-Ochoa AM. Vascular compliance in blood pressure[J]. *Curt Opin Nephroi Hypertens*, 2011,20(9): 457-464.
- [10] 于心亚, 乔树宾. 对肥厚型心肌病认知与治疗手段的变革——2011 年 ACCF/AHA 肥厚型心肌病诊治指南解读[J]. *中国循环杂志*, 2012,27(z1):55-59.
- [11] Brunner EJ, Shipley MJ, Witte DR, et al. Arterial stiffness, physical function, and functional limitation: the Whitehall II Study[J]. *J Hypertension*, 2011,57(5):1003-1009.
- [12] Benetos A, Buatois S, Salvi P, et al. Blood pressure and pulse wave velocity values in the institutionalized elderly aged 80 and over: baseline of the PARTAGE study [J]. *J Hypertension*, 2010,28(1):41-50.

(收稿:2013-09-12 修回:2013-10-18)

(本文编辑:梁英超)

## (上接第 35 页)

- [18] Ani C, Ovbiagele B. Elevated red blood cell distribution width predicts mortality in persons with known stroke [J]. *J Neurol Sci*, 2009,277(1-2): 103-108.
- [19] Chen PC, Sung FC, Chien KL, et al. Red blood cell distribution width and risk of cardiovascular events and mortality in a community cohort in Taiwan [J]. *Am J Epidemiol*, 2010, 171(2):214-220.
- [20] Go AS, Yang J, Ackerson LM, et al. Hemoglobin level, chronic kidney disease, and the risks of death and hospitalization in adults with chronic heart failure: the Anemia in Chronic Heart Failure: Outcomes and Resource Utilization (ANCHOR) Study [J]. *Circulation*, 2006, 113(23): 2713-2723.
- [21] Muzzarelli S, Pfisterer M. TIME Investigators. Anemia as independent predictor of major events in elderly patients with chronic angina [J]. *Am Heart J*, 2006,152(5):991-996.
- [22] Sabatine MS, Morrow DA, Giugliano RP, et al. Association of hemoglobin levels with clinical outcomes in acute coronary syndromes [J]. *Circulation*, 2005,111(16):2042-2049.
- [23] Valeur N, Nielsen OW, McMurray JJ, et al. Anaemia is an independent predictor of mortality in patients with leftventricular systolic dysfunction following acute myocardial infarction [J]. *Eur J Heart Fail*, 2006, 8(6):577-584.
- [24] Felker GM, Adams KF Jr, Gattis WA, et al. Anemia as a risk factor and therapeutic target in heart failure [J]. *J Am Coil Cardiol*, 2004,44(5):959-966.
- [25] Deswal A, Petersen NJ, Feldman AM, et al. Cytokines and cytokine receptors in advanced heart failure: an analysis of the cytokine database from the Vesnarinone [J]. *Circulation*, 2001,103(16):2055-2059.
- [26] Gradman A, Deedwania P, Cody R, et al. Predictors of total mortality and sudden death in mild to moderate heart failure [J]. *J Am Coil Cardiol*, 1989,14(3):564-570.
- [27] Lippi G, Targher G, Montagnana M, et al. Relation between red blood cell distribution width and inflammatory biomarkers in a large cohort of unselected outpatients [J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2009,133(4): 628-632.
- [28] Färhécz Z, Gombos T, Borgulya G, et al. Red cell distribution width in heart failure: Prediction of clinical events and relationship with markers of ineffective erythropoiesis, inflammation, renal function, and nutritional state [J]. *Am Heart J*, 2009,158(4): 659-666.
- [29] Pierce CN, Larson DF. Inflammatory cytokine inhibition of erythropoiesis in patients implanted with a mechanical circulatory assist device [J]. *Perfusion-UK*, 2005,20(2): 83-90.
- [30] Fukuta H, Ohte N, Mukai S, et al. Elevated plasma levels of B-type natriuretic peptide but not C-reactive protein are associated with higher red cell distribution width in patients with Ccoronary artery disease [J]. *Int Heart J*, 2009, 50(3): 301-312.

(收稿:2013-04-15 修回:2013-07-23)

(本文编辑:金谷英)