

# Duchenne 型肌营养不良患者心肌损害的影像学研究现状

傅鹏 魏玲格 胡静 黄建敏 刘晓梅

**【摘要】** 心肌损害在 Duchenne 型肌营养不良(DMD)患者中多见且表现为多种多样。其早期临床症状轻,往往得不到足够重视;晚期则因心脏功能的下降,影响患者的生活质量、治疗和康复训练,从而导致病情进展和治疗难度加大。因此, DMD 患者心肌损害的早期诊断和干预治疗,对延缓心肌损害、延长患者生命具有重要意义。为方便临床医师选择合适的影像学检查方法,提高对 DMD 患者心肌损害的诊断,该文对目前 DMD 心肌损害的影像学研究现状进行综述。

**【关键词】** 肌营养不良, 杜氏; 心肌疾病; 超声心动描记术; 体层摄影术, X 线计算机; 磁共振成像; 放射性核素显像

**The imaging research of myocardial damage in Duchenne muscular dystrophy** FU Peng, WEI ling-ge, HU jing, HUANG jian-min, LIU xiao-mei. Department of Nuclear Medicine, the Third Hospital of Hebei Medical College, Shijiazhuang 050051, China

Corresponding author: WEI ling-ge, Email: weilingge522@yahoo.com.cn

**【Abstract】** It is common that Duchenne muscular dystrophy (DMD) patients can suffer from cardiac damage, which performed variously. Cardiac damage in DMD often be paid no attention in early stage, since the clinical symptoms is slight. With the decline of cardiac function, the quality of life, treatment and rehabilitation training of patients will be affected significantly. Furthermore, the progress of the disease will be speeded up and the difficulty of treatment will be increased. Therefore, there will be important significance in delaying the progression of cardiac damage and prolonging the life of patients by the early diagnosis and intervention treatment of cardiac damage in DMD. For the convenience of the clinician to choose suitable imaging methods, to improve the cardiac damage in patients of DMD, imaging researches which are applied to the DMD cardiac damage are reviewed.

**【Key words】** Muscular dystrophy, Duchenne; Cardiomyopathies; Echocardiography; Tomography, X-ray computed; Magnetic resonance imaging; Radionuclide imaging

Duchenne 型肌营养不良 (Duchenne muscular dystrophy, DMD) 是一种 X 性连锁隐性遗传的致死性疾病,以骨骼肌和心肌纤维的变性、坏死为特征,其发病率约为 1/3500 男婴,是男性患儿常见的遗传性疾病,无明显地理或种族间差异<sup>[1]</sup>。DMD 的发病年龄偏小,一般在 2~3 岁发病。该病起病隐匿、病程长,在男性患儿中的症状较重且病死率高;女性多为致病基因携带者,发病者罕见,且症状较轻。DMD 的临床症状主要表现为慢性进行性肌无力、肌肉萎缩、运动障碍、心肌酶谱高等,而心

肌损害往往是其致死的主要原因之一。大多数 DMD 患者在 20 岁左右就死于心肺功能衰竭<sup>[2]</sup>。

DMD 患者心肌损害的表现多种多样,早期常因临床症状轻而被忽视,晚期则因心脏功能的下降,影响治疗和康复训练的进程,从而导致病情进展和治疗难度加大。因此, DMD 患者心肌损害的早期诊断和干预治疗,对延缓心肌损害、延长患者生命具有重要意义。

随着影像医学的迅速发展,心脏超声检查、冠状动脉造影、MRI、多层螺旋 CT 以及心脏核医学等技术都已逐步应用于 DMD 患者心肌损害的研究或临床应用中。现将 DMD 患者心肌损害的影像学研究现状进行综述,以便为临床医师选择合适的检查方法提供参

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2011.06.008

作者单位: 050051 石家庄,河北医科大学第三医院核医学科(傅鹏,魏玲格,黄建敏,刘晓梅),神经肌肉病科(胡静)

通信作者: 魏玲格 (Email: weilingge522@yahoo.com.cn)

断率。

## 1 发病机制及病理学表现

1986年, Monaco等<sup>[9]</sup>首次将DMD基因定位于Xp21.2染色体处, 该基因编码了一种被称为Dystrophin(相对分子质量为 $427 \times 10^3$ )的蛋白质。DMD发病的主要机制是由于Dystrophin基因的缺陷, 使肌细胞膜下Dystrophin生成障碍, 从而导致DMD患者的肌细胞膜功能异常。Dystrophin在心肌、骨骼肌细胞内均有表达, 慢性进行性细胞死亡和纤维结缔组织替代是心肌和骨骼肌损害的共同机制。90%的DMD可表现为亚临床和临床型心肌损害, 心肌受损的程度与Dystrophin基因的突变类型有关<sup>[9]</sup>, 并且与患者年龄相关: 6岁时即可出现心肌受损, 但无临床症状表现, 且受损程度随着患者年龄的增长而加重<sup>[9]</sup>。95%的DMD患者病变晚期可出现心肌损害, 10%~15%的患者死于心力衰竭<sup>[9]</sup>。

DMD患者心脏受累多为左心室, 常表现为扩张型心肌病伴心力衰竭、传导异常和心律失常<sup>[7]</sup>, 其病理基础为: 心肌被结缔组织或脂肪组织所代替, 左心室扩大, 心室壁及心内外膜下有不规则、广泛的瘢痕形成, 冠状动脉狭窄等。心脏的起病较为隐匿, 出现症状多在青少年期, 因此早期诊断心脏受累较为重要<sup>[9]</sup>。

## 2 超声检查的诊断价值

超声心动图对室壁运动、心脏功能、血流动力学状态等可以提供定性和定量的分析。超声组织定征技术能够观察脏器的结构变化, 还可以了解相关的组织细微病理改变。背向散射参数测定技术克服了超声检查在心肌非结构性的性质或状态改变等方面的局限性, 对评价心肌异常较常规二维超声心动图有较高的敏感性和特异性, 与心肌生理、病理特性的变化有较好的一致性。

Giglio等<sup>[9]</sup>应用超声组织定征技术, 通过对DMD患儿心肌组织8个节段的背向散射积分心动周期变化幅度和校正背向散射积分的研究, 结果发现: DMD患儿组心肌全部8个节段的校正背向散射积分平均值显著高于健康对照组, 而背向散射积分心动周期变化幅度平均值显著低于健康对照组, 在个体对比中上述差异更加明显。因此, 作者认为可以应用超声组织定征技术早期发现DMD患者的

心肌改变, 并对治疗决策提供一定帮助。

1995年, 日本学者Tei等<sup>[10]</sup>提出了一个评价心脏收缩与舒张整体功能的新指标——心脏活动指数, 又称Tei指数。该指数不依赖于心室的几何形态及瓣膜反流, 可以准确地估测心脏功能, 并且具有简便、灵敏度高、重复性好等优点。Tei指数 = (心室等容收缩时间 + 心室等容舒张时间) / 心室射血时间。

吴进等<sup>[11]</sup>对19例行常规超声心动图检测正常的DMD患者进行了Tei指数的测量, 结果: 53%的患儿左心室Tei指数异常, 提示有左心室整体功能下降, 因此作者认为Tei指数是一个较为灵敏的早期测量心功能异常的指标。但Tei指数是一种相对较新的评估心功能的指标, 目前对其研究的深度有限, 尚需进一步的研究及经验积累。

## 3 CT的诊断价值

常规CT成像较慢, 区别心腔与室壁的图像不清晰; 电子束CT成像快, 但区别心腔与室壁的图像仍不够清晰, 因此, 二者均不用于心肌病的诊断。近年来, 16层、32层、64层等多层螺旋CT已广泛应用于临床, 与其他影像学方法相比, 其具有扫描速度快、空间分辨率高、操作简便等优点, 在评价冠状动脉管腔、管壁情况的同时, 亦能测量左心室的形态功能、分析节段性室壁运动、定量评估心肌血流灌注状态<sup>[12]</sup>。但目前尚未见CT评价DMD患者心肌损害的报道。

## 4 MRI的诊断价值

心血管MRI可以检测心室的功能和结构、判断心肌存活, 在评价心脏功能和局部室壁功能上是一种可靠的方法。应用对比剂延迟增强成像可识别存活心肌和瘢痕组织, 进而明确心肌纤维化。磁共振波谱分析(magnetic resonance spectroscopy, MRS)能够监测心肌细胞的能量代谢, 周向应变分析可用于精确评价局部心肌运动, 这些技术也为评价DMD患者心肌受损提供了新颖、有效的工具和方法。

Guillaume等<sup>[13]</sup>对1例14岁DMD患者进行了心肌延迟增强MRI, 并于1年后复查, 结果发现该患者心室室壁运动功能障碍的范围由前侧壁和下侧壁逐渐扩展到间壁近心尖和前壁近心尖, 其他室壁运动功能障碍也进一步加重, 作者因此认为

MRI 不但能够显示心肌病变的范围, 还能够的心脏出现明显功能障碍之前明确心肌纤维化。

MRS 是一种无创性检查心脏能量代谢的方法,  $^{31}\text{P}$ -MRS 可研究心脏高能磷酸盐中的 ATP 和磷酸肌酸的代谢状况, 磷酸肌酸 /ATP 值是心脏能量状况的“监测器”。Crilly 等<sup>[14]</sup>应用  $^{31}\text{P}$ -MRS 对 10 例女性 DMD 基因携带者进行研究时发现, 磷酸肌酸 /ATP 值在 DMD 基因携带者中明显降低, 分析认为这是由于 Dystrophin 表达的改变所致, 因此, 这一研究显示了 Dystrophin 表达的改变与此类患者出现心肌病的直接相关的可能性。

Hor 等<sup>[15]</sup>应用 MRI 周向应变分析技术对 70 例 DMD 患者进行了研究, 结果发现: 小于 10 岁的 DMD 低龄患者, 在射血分数正常时即可出现周向应变值下降, 并且随着年龄增大, 周向应变值下降更加明显; DMD 患者伴延迟增强 MRI 阳性时, 其应变值也降低, 因此, 应用 MRI 周向应变分析技术能够在 DMD 患者心室功能正常时检测到隐匿的心肌病变, 并且有助于了解 DMD 患者心肌损害的发展过程。

## 5 放射性核素显像的诊断价值

放射性核素心肌断层显像是一种判断心肌血流灌注、心脏功能和心肌细胞活性的无创性检查方法, 是帮助确定原发性心肌病、代谢性心肌病等分型以及心肌受累情况的有效手段。

### 5.1 心肌灌注显像

心肌灌注显像常用的显像剂主要有  $^{201}\text{Tl}$ 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI 等, 目前应用于 DMD 患者心肌受损的研究以  $^{201}\text{Tl}$  为多见,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI 的相关报道较少。

$^{201}\text{Tl}$  的生物学特性与  $\text{K}^+$  相似, 可以被心肌细胞所摄取, 静脉注射  $^{201}\text{Tl}$  后, 心肌细胞对  $^{201}\text{Tl}$  的初始摄取量与局部心肌血流量呈正比。当 DMD 患者在心肌  $^{201}\text{Tl}$  SPECT 中出现局部低灌注或灌注缺损时, 常提示其心肌组织出现病理学结构紊乱, 表现为心肌纤维化。

Nishimura 等<sup>[16]</sup>对 7 例 DMD 病死患者进行了心肌组织病理学尸检分析, 并分别与其病死前的心肌  $^{201}\text{Tl}$  SPECT 结果进行对比研究, 结果显示: 7 例患者心肌均有不同程度的低灌注, 其中死于心力衰竭的患者的心肌低灌注较其他患者更为明显; 在心肌  $^{201}\text{Tl}$  SPECT 灌注正常的部位可见局限性网状、块状

或束状纤维化损害, 并呈轻度脂肪浸润; 固定灌注缺损或低灌注区见于左室后侧壁、前侧壁及下后壁, 可观察到严重的心肌纤维化和粗胶原纤维束形成, 脂肪浸润明显。因此, 作者认为, 心肌  $^{201}\text{Tl}$  SPECT 低灌注和灌注缺损反映了 DMD 患者心肌病理改变进入终末阶段。

在心肌  $^{201}\text{Tl}$  SPECT 中, 心肌低灌注的范围和程度往往与心肌预后不良存在相关性。Miyoshi 和 Fujikawa<sup>[17]</sup>对 6 例确诊为 DMD 的患者行心肌  $^{201}\text{Tl}$  SPECT, 并与电影 MRI 结果进行对比分析, 结果显示: 3 例患者的心肌  $^{201}\text{Tl}$  SPECT 低灌注局限于心室后壁、侧壁和下壁的患者, 其电影 MRI 表现为室壁运动及射血分数维持正常, 且临床无充血性心力衰竭的症状; 2 例心肌  $^{201}\text{Tl}$  SPECT 低灌注患者由上述各室壁进一步累及心尖及前壁, 其电影 MRI 表现为室壁运动减弱、射血分数减低, 但仍无充血性心力衰竭的症状; 1 例患者存在充血性心力衰竭症状的同时伴有弥漫性低灌注、运动功能减退、左室腔扩张及左室射血分数明显减低。因此不难看出, 在 DMD 患者中, 左室射血分数随心肌低灌注的范围的增大而降低, 当心室各壁呈低灌注时, 会出现明显的充血性心力衰竭的症状。因此, 心肌  $^{201}\text{Tl}$  SPECT 不但能够帮助探查 DMD 患者的心肌变性, 评价心室功能, 而且对预测其心肌病的预后也有重要的帮助。

$^{201}\text{Tl}$  联合  $^{123}\text{I}$ -15-对碘苯基-3-(R,S)甲基十五烷酸 ( $^{123}\text{I}$ -15-(*p*-iodophenyl)-3-(R,S)-methylpentadecanoic acid,  $^{123}\text{I}$ -BMIPP) 的心肌 SPECT 可用于评价 DMD 患者心肌血流及心肌脂肪酸代谢状况, 当  $^{201}\text{Tl}$  和  $^{123}\text{I}$ -BMIPP 在同一部位的显像结果不匹配时, 即可见  $^{201}\text{Tl}$  摄取而  $^{123}\text{I}$ -BMIPP 摄取明显减少, 提示存活心肌存在; 相反, 在  $^{201}\text{Tl}$  和  $^{123}\text{I}$ -BMIPP 摄取均严重降低的部位, 心肌血流严重障碍, 常提示心肌细胞已坏死。Naruse 等<sup>[18]</sup>对 28 例 DMD 患者分别进行了  $^{201}\text{Tl}$  和  $^{123}\text{I}$ -BMIPP 心肌显像, 并进行了 5 年随访, 发现 DMD 患者的心肌受损可累及心室各壁, 并以前壁、间壁多见, 而多数患者的存活心肌常见于心室下壁和侧壁, 而心肌间壁的平均标准化摄取率 (即: 局部区域对  $^{201}\text{Tl}$  的平均标准化摄取率 - 局部区域对  $^{123}\text{I}$ -BMIPP 的平均标准化摄取率) 为负值时, 对判断患者预后心脏病事件有意义, 其灵敏度、特异度和准确率分别为 100%、30.8% 和 65.4%。

## 5.2 心肌代谢显像

利用正电子放射性核素(如 $^{11}\text{C}$ 、 $^{13}\text{N}$ 、 $^{18}\text{F}$ 等)标记心肌所需的代谢底物(如葡萄糖、脂肪酸等)进行的心肌代谢显像,可以准确评估心肌的血流灌注、心肌细胞活性甚至心脏受体的功能状态,进而从细胞、分子水平揭示心脏的病理生理过程。

应用 $^{13}\text{N}$ - $\text{NH}_3$  PET、 $^{18}\text{F}$ -FDG PET对DMD患者进行检查,并对比分析其心肌灌注和代谢状况发现:DMD患者心肌受损通常表现为多个室壁、不同范围的灌注缺损,但其代谢显像并不完全匹配,当心肌存在缺血但仍为存活心肌时,表现为 $^{13}\text{N}$ - $\text{NH}_3$ 摄取减低、 $^{18}\text{F}$ -FDG摄取相对增加的灌注/代谢不匹配;当心肌组织被纤维组织所替代,则既不能摄取 $^{13}\text{N}$ - $\text{NH}_3$ 也不能摄取 $^{18}\text{F}$ -FDG,表现为灌注/代谢缺损匹配,因此可以利用PET观察DMD患者的心肌病进展情况<sup>[9]</sup>。

## 6 结论

心肌的影像学检查可以动态观察心肌病变,其中CT与MRI偏向于冠状血管成像,超声偏向于心功能测定,而放射性核素检查在心肌显像和心功能测定上都具有一定优势。各种心肌影像学检查方法的适当组合,不但能够丰富临床表型,而且对DMD患者尽早诊断、尽早干预治疗、判断其预后等都具有重要的临床意义。

### 参 考 文 献

- [ 1 ] Mostacciolo ML, Lombardi A, Cambissa V, et al. Population data on benign and severe forms of X-linked muscular dystrophy. *Hum Genet*, 1987, 75(3): 217-220.
- [ 2 ] Jennekens FG, ten Kate LP, de Visser M, et al. Diagnostic criteria for Duchenne and Becker muscular dystrophy and myotonic dystrophy. *Neuromuscul Disord*, 1991, 1(6): 389-391.
- [ 3 ] Monaco AP, Bertelson CJ, Middlesworth W, et al. Detection of deletions spanning the Duchenne muscular dystrophy locus using a tightly linked DNA segment. *Nature*, 1985, 316(6031): 842-845.
- [ 4 ] Nigro G, Politano L, Passamano L, et al. Cardiac treatment in neuromuscular diseases. *Acta Myol*, 2006, 25(3): 119-123.
- [ 5 ] Nigro G, Comi LI, Politano L, et al. The incidence and evolution of cardiomyopathy in Duchenne muscular dystrophy. *Int J Cardiol*, 1990, 26(3): 271-277.
- [ 6 ] Sinkiewicz W, Drozd J, Dubiel JS, et al. Guidelines of National Consultant in the issue of cardiologic care of patients with Duchenne's and Becker's muscular dystrophy and cardiomyopathy prevention in woman with DMD/BMD mutations(mothers and sisters of patients with dystrophies). *Kardiol Pol*, 2007, 65(2): 223-228.
- [ 7 ] 程宽,王齐兵,陈灏珠.家族性扩张型心肌病研究进展.心血管病学进展, 2006, 27(4): 469-472.
- [ 8 ] Ramaciotti C, Scott WA, Lemler MS, et al. Assessment of cardiac function in adolescents with Duchenne muscular dystrophy: importance of neurohormones. *J Child Neurol*, 2002, 17(3): 191-194.
- [ 9 ] Giglio V, Pasceri V, Messano L, et al. Ultrasound tissue characterization detects preclinical myocardial structural changes in children affected by Duchenne muscular dystrophy. *J Am Coll Cardiol*, 2003, 42(2): 309-316.
- [ 10 ] Tei C, Ling LH, Hodge DO, et al. New index of combined systolic and diastolic myocardial performance: a simple and reproducible measure of cardiac function—a study in normals and dilated cardiomyopathy. *J Cardiol*, 1995, 26(6): 357-366.
- [ 11 ] 吴进,Bezold LI, Pignatelli RH,等. Tei 指数评价 Duchenne 进行性肌营养不良症患者心功能.中华超声影像学杂志, 2005, 14(5): 392-393.
- [ 12 ] 周阳泐,韩萍,冯敢生.多层螺旋 CT 定量评估左心功能的研究进展.国外医学临床放射学分册, 2005, 28(3): 150-152,187.
- [ 13 ] Guillaume MD, Phoon CK, Chun AJ, et al. Delayed enhancement cardiac magnetic resonance imaging in a patient with Duchenne muscular dystrophy. *Tex Heart Inst J*, 2008, 35(3): 367-368.
- [ 14 ] Crilley JG, Boehm EA, Rajagopalan B, et al. Magnetic resonance spectroscopy evidence of abnormal cardiac energetics in Xp21 muscular dystrophy. *J Am Coll Cardiol*, 2000, 36(6): 1953-1958.
- [ 15 ] Hor KN, Wansapura J, Markham LW, et al. Circumferential strain analysis identifies strata of cardiomyopathy in Duchenne muscular dystrophy: a cardiac magnetic resonance tagging study. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 53(14): 1204-1210.
- [ 16 ] Nishimura T, Yanagisawa A, Sakata H, et al. Thallium-201 single photon emission computed tomography (SPECT) in patients with duchenne's progressive muscular dystrophy: a histopathologic correlation study. *Jpn Circ J*, 2001, 65(2): 99-105.
- [ 17 ] Miyoshi K, Fujikawa K. Comparison of thallium-201 myocardial single-photon emission computed tomography and cine magnetic resonance imaging in Duchenne's muscular dystrophy. *Am J Cardiol*, 1995, 75(17):1284-1286.
- [ 18 ] Naruse H, Miyagi J, Arai T, et al. The relationship between clinical stage, prognosis and myocardial damage in patients with Duchenne-type muscular dystrophy: five-year follow-up study. *Ann Nucl Med*, 2004, 18(3): 203-208.
- [ 19 ] Quinlivan RM, Lewis P, Marsden P, et al. Cardiac function, metabolism and perfusion in Duchenne and Becker muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord*, 1996, 6(4): 237-246.

(收稿日期: 2011-09-26)