

· 临床研究 ·

纯合子家族性高胆固醇血症核素心肌灌注显像的特点

焦建 王绿娅 米宏志 牟甜甜 李珺奇 张晓丽

100029 首都医科大学附属北京安贞医院核医学科(焦建、米宏志、牟甜甜、李珺奇、张晓丽), 动脉硬化研究室(王绿娅)

通信作者:焦建, Email: j20000629@163.com

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2018.06.001

【摘要】 目的 探讨家族性高胆固醇血症纯合子(HoFH)患者核素心肌灌注显像(MPI)特点及其影响因素。**方法** 回顾性研究 2010 年 6 月至 2016 年 11 月间经临床和染色体检测确诊为 HoFH 的 42 例患者[男 21 例,女 21 例;平均年龄(14.8 ± 8.4)岁],均行两日法的 ATP 负荷和静息 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -甲氧基异丁基异腈(MIBI)SPECT MPI,获取 MPI 负荷灌注总积分(SSS)、静息灌注总积分(SRS)及两者差值分(SDS;SSS-SRS)。分析 MPI 图像特点及 SSS、SRS、SDS 与年龄、血脂等指标的相关性。采用两样本 t 检验、 χ^2 检验、多元线性回归和多因素 logistic 回归分析处理数据。**结果** 42 例 HoFH 患者中,MPI 阳性(SSS ≥ 1)24 例,女性 MPI 阳性率较男性高[76.2%(16/21)与 38.1%(8/21); $\chi^2 = 6.22$, $P < 0.05$];MPI 阴性 18 例。<10 岁组(14 例)、10~18 岁组(14 例)和 ≥ 19 岁组(14 例)患者 MPI 阳性例数逐渐增加(6,8 和 10 例),但 3 组间差异无统计学意义($\chi^2 = 2.33$, $P > 0.05$)。ATP 负荷试验中 12 例患者心电图阳性,女性心电图阳性率高于男性[42.9%(9/21)与 14.3%(3/21); $\chi^2 = 4.20$, $P < 0.05$]。63 个(8.8%,63/714)心肌节段有心肌灌注异常(SSS ≥ 1),主要分布在左前降支供血区(60.3%,38/63)。SSS 的危险因素为年龄和高密度脂蛋白胆固醇(HDL),SRS、SDS 的危险因素分别为 HDL 和年龄。多因素 logistic 回归分析显示,女性是预测 MPI 阳性的唯一独立危险因素(比值比为 5.2,95% CI: 1.363~19.774)。**结论** HoFH 患者发生 MPI 异常有随着年龄增加而上升的趋势,女性患者更易出现。心肌灌注异常的部位主要位于左前降支供血区。年龄和性别是 HoFH 患者 MPI 异常的影响因素。

【关键词】 高脂蛋白血症 II 型;纯合子;心肌灌注显像;体层摄影术,发射型计算机,单光子; $^{99\text{m}}$ 锝甲氧基异丁基异腈

Features of radionuclide myocardial perfusion imaging in patients with homozygous familial hypercholesterolemia Jiao Jian, Wang Luya, Mi Hongzhi, Mou Tiantian, Li Junqi, Zhang Xiaoli

Department of Nuclear Medicine, Beijing Anzhen Hospital, Capital Medical University, Beijing 100029, China (Jiao J, Mi HZ, Mou TT, Li JQ, Zhang XL); Department of Atherosclerosis Research Laboratory, Beijing Anzhen Hospital, Capital Medical University, Beijing 100029, China (Wang LY)

Corresponding author: Jiao Jian, Email: j20000629@163.com

【Abstract】 Objective To evaluate the features of myocardial perfusion imaging (MPI) in patients with homozygous familial hypercholesterolemia (HoFH) and its influence factors. **Methods** Forty-two consecutive HoFH patients (21 males, 21 females; average age: (14.8 ± 8.4) years) were retrospectively enrolled in this study from June 2010 to November 2016. Diagnosis was proved by clinical and chromosome tests, and all patients underwent ATP stress and rest $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -methoxyisobutylisonitrile (MIBI) SPECT MPI with a two-day protocol. Summed stress score (SSS) and summed rest score (SRS) were acquired, and summed difference score (SDS; SSS-SRS) was calculated. Relations between SSS, SRS, SDS and age, lipid profile were analyzed. Two-sample t test, χ^2 test, multiple linear regression analysis and multivariate logistic regression were used to analyze the data. **Results** There were 24 patients with positive MPI results (SSS ≥ 1), and females (76.2%, 16/21) showed more positive MPI results than males (38.1%, 8/21; $\chi^2 = 6.22$, $P < 0.05$). Eighteen patients had negative MPI results. There were 6, 8, 10 patients with MPI positive results in <10 years group ($n = 14$), 10~18 years group ($n = 14$) and ≥ 19 years group, respectively ($\chi^2 = 2.33$, $P > 0.05$). Positive electrocardiograph (ECG) in ATP stress test was observed in 9 females (42.9%, 9/21) and 3 males (14.3%, 3/21; $\chi^2 = 4.20$, $P < 0.05$). Sixty-three (8.8%, 63/714) abnormal myocardial perfusion segments (SSS ≥ 1) were found, which was mainly (60.3%, 38/63) distributed in myocardial regions supplied by left anterior descending branch (LAD). SSS was positively correlated with age and high density lipoprotein cholesterol (HDL). SRS, SDS were positively correlated with HDL and age respec-

tively. Multivariate logistic regression analysis indicated that the female was the only independent risk factor to predict positive MPI (odds ratio=5.2, 95% CI: 1.363–19.774). **Conclusions** In HoFH patients, abnormal myocardial perfusion had a rising trend with age increasing. Female patients are more likely to have abnormal MPI. Abnormal myocardial perfusion segments are mainly located in myocardial regions supplied by LAD. Age and gender are influence factors of abnormal MPI in HoFH patients.

【Key words】 Hyperlipoproteinemia type II; Homozygote; Myocardial perfusion imaging; Tomography, emission-computed, single-photon; Technetium Tc 99m sestamibi

家族性高胆固醇血症 (familial hypercholesterolemia, FH) 是一种罕见的常染色体显性遗传病, 是以血浆低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDLC) 和总胆固醇 (total cholesterol, TC) 水平升高、早发性心血管疾病、特征性黄色瘤为主要特征的脂质代谢异常的疾病^[1]。按遗传特性将其分为杂合子和纯合子。杂合子型 FH (heterozygous FH, HeFH) 患者 TC 的升高会随着年龄的增长逐渐显现, TC 水平可达到健康人的 2 倍以上, 20~40 岁间冠状动脉粥样硬化性心脏病 (简称冠心病) 的危险性是同龄健康人的近 100 倍。纯合子型 FH (homozygous FH, HoFH) 患者的 LDLC 水平是同一家系内未患病者的 4 倍^[2]。2014 年欧洲动脉粥样硬化学会发布了最新的纯合子家族性高胆固醇血症治疗指南^[3], 指出 HoFH 发病率约为 1/30 万~1/16 万; HoFH 患者大多数在青少年发生广泛的动脉粥样硬化甚至心血管意外事件, 一般存活不超过 30 岁^[4]。HoFH 病例少见, 故对其在心血管方面的改变, 特别是对 HoFH 患者心肌血流灌注的相关研究报道^[5]非常有限。

核素心肌灌注显像 (myocardial perfusion imaging, MPI) 是一种无创性的功能影像学技术, 大量研究^[6-8]证实 MPI 对成人冠心病心肌缺血的诊断、指导治疗及预后评估具有重要意义。本研究分析了 HoFH 患者 MPI 的特征以及相关半定量参数与血脂水平的相关性, 以提高临床医师对 FH 患者 MPI 特点的认识。

资料与方法

1. 研究对象。回顾性分析 2010 年 6 月至 2016 年 11 月间本院动脉粥样硬化研究室经临床及染色体检测为 HoFH、并行两日法 MPI 的 42 例患者资料, 其中男 21 例、女 21 例, 平均年龄 (14.8 ± 8.4) 岁; 平均身高 (143.8 ± 20.9) cm, 体质量 (39.8 ± 15.7) kg。所有患者既往未发生心肌梗死, 均已行规范的药物降脂治疗; 无吸烟患者。患者平均 TC 为 (14.8 ± 3.8) mmol/L (正常参考值范围为 3.1~5.2 mmol/L), 平均 LDLC 为 (12.5 ± 3.4) mmol/L (正常参考值范围为 1.27~3.12 mmol/L), 平均三酰甘油 (triacylglycerol,

TG) 为 (1.1 ± 0.8) mmol/L (正常参考值范围为 0~1.7 mmol/L), 平均高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDLC) 为 (1.1 ± 0.5) mmol/L (正常参考值范围为 1.04~1.55 mmol/L)。

2. MPI。仪器为荷兰 Philips Precedence 16 双探头 SPECT/CT 仪及配套计算机图像重建系统。^{99m}Tc-甲氧基异丁基异腈 (methoxyisobutylisocyanide, MIBI) 由北京原子高科股份有限公司提供, 标记率 $\geq 98\%$, 根据患者体质量注射 ^{99m}Tc-MIBI 11.1 MBq/kg。负荷药物 ATP 浓度为 5 mg/ml, 按 $0.16 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 利用静脉注射泵匀速注射 5 min。检查前 1~2 d 停用茶碱类、硝酸酯类药物、 β 受体拮抗剂。

选择常规静息+药物负荷两日法 MPI。图像采集方案: SPECT 配平行孔低能高分辨准直器, 双探头各旋转 180° 采集 (6°/帧, 共 60 帧), 采集矩阵 128×128, 采用标准程序进行图像数据采集。

3. 图像处理与分析。MPI 数据经 JSWS 工作站采用 Astonish 重建得到左心室心肌短轴、水平长轴和垂直长轴图像。采用美国心脏协会 (American Heart Association, AHA) 分法, 将左心室所有心肌分为 17 节段, 采用视觉半定量 5 分法: 0 分, 放射性摄取正常; 1 分, 放射性分布轻度减低; 2 分, 放射性摄取中度减低; 3 分, 放射性摄取重度减低; 4 分, 放射性缺损。获得负荷总积分 (summed stress score, SSS)、静息灌注总积分 (summed rest score, SRS), 并计算代表心肌缺血的程度和范围的差值分 (summed difference score, SDS; SSS-SRS)。定义 SSS=0 分为 MPI 阴性, SSS ≥ 1 分为 MPI 阳性。

4. 负荷心电图。连接心电图仪 (北京福田电子医疗仪器有限公司, 型号 FX3010) 描记 12 导联心电图。心电图心肌缺血的评价标准: (1) ST 段水平或下斜型下移 $\geq 0.1 \text{ mV}$ 或原有 ST 段下移者再次下移 $\geq 0.1 \text{ mV}$, 负荷结束后, 下移的 ST 段可恢复到原水平; (2) ST 段下移持续时间 $\geq 1 \text{ min}$ 。

5. 统计学处理。采用 SPSS 13.0 软件分析。符合正态分布的计量资料采取 $\bar{x} \pm s$ 表示, 2 组间均数比较采用两样本 *t* 检验。计数资料采用频数 (率) 表示, 组间比较采用 χ^2 检验。SSS、SRS、SDS 与基础资

料、血脂水平的关系采用多元线性回归分析。MPI 阳性的危险因素采用多因素 logistic 回归分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. MPI 结果(表 1)。42 例 HoFH 患者均有皮肤黄色瘤,主要累及眼睑、肌腱及各大关节(如肘、腕、膝、踝关节等部位)皮肤。24 例 MPI 阳性,18 例 MPI 阴性。24 例 MPI 阳性患者中,共 63 个(8.8%, 63/714)心肌节段出现负荷 MPI 异常,其中左前降支供血区 38 个(60.3%, 38/63)、右冠状动脉供血区 20 个(31.7%, 20/63)、回旋支供血区 5 个(7.9%, 5/63)。MPI 阳性组和阴性组一般资料比较见表 1。女性 MPI 阳性率高于男性[76.2% (16/21) 与 38.1% (8/21); $\chi^2 = 6.22$, $P < 0.05$]。

根据年龄将患者分为 <10 岁(14 例)、10~18 岁组(14 例)和 ≥ 19 岁组(14 例),3 组患者 MPI 阳性例数逐渐增加,分别为 6、8 和 10 例,但差异无统计学意义($\chi^2 = 2.33$, $P > 0.05$)。

ATP 负荷试验中,12 例心电图阳性。其中 MPI 阳性 9 例(37.5%, 9/24),MPI 阴性 3 例(3/18),两者间差异无统计学意义($\chi^2 = 2.19$, $P > 0.05$)。女性心电图阳性率高于男性[42.9% (9/21) 与 14.3%, 3/21]; $\chi^2 = 4.20$, $P < 0.05$]。

2. 危险因素分析。年龄 [$\beta = 0.327$, 95% CI: 0.016~0.206]、HDLc [$\beta = 0.370$, 95% CI: 0.501~3.571] 是 SSS 的危险因素, HDLc [$\beta = 0.600$, 95% CI: 1.595~3.968] 是 SRS 的危险因素, 年龄 [$\beta = 0.357$, 95% CI: 0.015~0.170] 是 SDS 的危险因素。多因素 logistic 回归分析显示, 女性是预测负荷 MPI 异常 (SSS ≥ 1) 的唯一独立危险因素(比值比为 5.2, 95% CI: 1.363~19.774)。

讨 论

普通人群青少年的冠心病发病率极低。FH 患者属于血脂明显增高的特殊人群, 易在青少年时期

发生广泛的动脉粥样硬化甚至心血管意外事件。HoFH 患者 TC 水平更高, 病例更为罕见, 因此 MPI 的国内外相关报道很少。本研究发现, 负荷 MPI 异常的患者主要表现在左前降支供血区, 提示此类患者冠状动脉左前降支最易受累, 其次为右冠状动脉和左回旋支, 与既往研究^[9]报道结果一致。

本研究中女性 HoFH 患者的 MPI 阳性率及 ATP 负荷试验心电图心肌缺血阳性率高于男性, 且女性是预测负荷 MPI 异常的唯一独立危险因素。这与成年男性更易患冠心病的特点不一致, 推测原因可能为: (1) HoFH 虽已证实为常染色体显性遗传病, 但亦可能同时存在伴随性染色体异常的遗传倾向, 即在 X 染色体上可能有致 FH 基因, 或 Y 染色体上有保护基因。(2) 既往研究^[10]表明, 由于雌激素的保护作用, 成年女性患冠心病年龄约比男性晚 10 年, 而绝经后的女性随着雌激素水平的不断下降, 冠心病的发病率不断增加。在幼儿或青少年中, 女性的雌激素未达一定水平, 因此对心血管无明显保护作用。这有待进一步扩大样本量、延长随访时间来验证。

年龄是成人冠心病公认的危险因素, 但既往研究^[11]的年龄分组很少涉及儿童及青少年。本研究中, 有的 HoFH 患者年龄很小(3 岁)时已患有冠心病, 提示临床应关注 HoFH 儿童患者的心肌血液供应情况。有研究^[12]表明 SSS、SDS 不仅反映冠心病心肌缺血的严重程度, 更是预测心脏事件的重要指标。本研究中, 年龄是 SSS、SDS 的危险因子, 随着年龄的增长, 冠心病的患病率逐年增高, 表明 HoFH 患者因血脂水平过高, 其动脉粥样硬化的进程较普通人群更快, 应定期对其进行 MPI 评估, 监测冠心病。本研究中 1 例 15 岁确诊 HoFH 的女性患者, 因血脂异常增高及胸闷就诊, MPI 发现左心室前壁心肌缺血, 予加大降脂药物剂量, 次年复查 MPI 发现左心室前壁心肌缺血较前改善, 现患者一般情况良好。

有研究^[13]表明, HDLc 与心血管事件发生的呈负相关, 被认为是一种保护心血管系统的脂蛋白。本研究中 HDLc 是 SSS、SRS 的危险因子, 这与

表 1 MPI 阴性组及阳性组患者一般资料比较($\bar{x} \pm s^a$)

组 别	男/女	年龄(岁)	身高(cm)	体质量(kg)	TC(mmol/L)	LDLc(mmol/L)	TG(mmol/L)	HDLc(mmol/L)
MPI 阴性组	13/5	13.2 $\pm$ 7.9	144.2 $\pm$ 21.4	38.7 $\pm$ 16.3	15.1 $\pm$ 3.9	13.0 $\pm$ 3.8	1.3 $\pm$ 1.0	1.0 $\pm$ 0.5
MPI 阳性组	8/16	16.0 $\pm$ 8.7	143.5 $\pm$ 21.1	40.7 $\pm$ 15.5	14.5 $\pm$ 3.9	12.2 $\pm$ 3.1	1.0 $\pm$ 0.5	1.1 $\pm$ 0.6
<i>t</i> 或 χ^2 值	6.222 ^b	1.098	-0.107	0.405	-0.514	-0.821	-1.604	0.457
<i>P</i> 值	0.013	0.449	0.807	0.640	0.627	0.199	0.068	0.981

注: HDLc 为高密度脂蛋白胆固醇, LDLc 为低密度脂蛋白胆固醇, MPI 为心肌灌注显像, TC 为总胆固醇, TG 为三酰甘油; ^a 除“男/女”例数比外, 余均以 $\bar{x} \pm s$ 表示; ^b 为 χ^2 值

HDLC 升高所产生的心血管保护作用相反。原因可能是入选的 HoFH 患者均已行药物降脂治疗(如普罗布考可降低血浆 HDLC 水平、苯扎贝特及他汀类药物可升高 HDLC),此时的 HDLC 并不是患者基础血脂数值。由于已行降脂治疗,且治疗时间、用药量均存在差异,血脂水平在一定程度上并不能反映每例患者的实际水平,导致 MPI 与血脂的实际相关性不明确,对于结果的解释需综合考虑。同时 HoFH 属罕见病,样本量少,需进一步增加样本量进行研究。

综上,本研究发现 HoFH 患者心肌血流灌注异常主要发生在左前降支冠状动脉的心肌;女性患者更易出现,且 HoFH 患者在年龄很小(3 岁)时即可出现心肌血流灌注异常。临床医师在对 HoFH 患者的诊治中应随时关注其心肌血流灌注情况,给予积极诊断和治疗,从而改善患者预后。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] 张彦伟.冠心病患者危险因素 202 例分析[J].中西医结合心脑血管病杂志, 2013, 11(4): 497-499. DOI:10.3969/j.issn.1672-1349.2013.04.060.
Zhang YW. Analysis of 202 cases of risk factors in patients with coronary heart disease[J]. Chin J Integr Med Cardio/Cerebrovasc Dis (Chin), 2013, 11(4): 497-499. DOI:10.3969/j.issn.1672-1349.2013.04.060.
- [2] Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group. Mortality in treated heterozygous familial hypercholesterolaemia: implications for clinical management[J]. Atherosclerosis, 1999, 142(1): 105-112. DOI:10.1016/S0021-9150(98)00200-7.
- [3] Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, et al. Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society[J]. Eur Heart J, 2014, 35(32): 2146-2157. DOI:10.1093/eurheartj/ehu274.
- [4] 李燕,杨毅宁.家族性高胆固醇血症与早发冠心病研究进展[J].中国循证心血管医学杂志, 2011, 3(4): 302-304, 307. DOI:10.3969/j.issn.1674-4055.2011.04.016.
Li Y, Yang YN. Research progress of familial hypercholesterolemia and early coronary heart disease[J]. Chin J Evid Based Cardiovasc Med, 2011, 3(4): 302-304, 307. DOI:10.3969/j.issn.1674-4055.2011.04.016.
- [5] Jiao J, Jiang L, Yang SW, et al. Use of ^{18}F -FDG PET and MPI with $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MIBI in a patient with delayed diagnosis of homozygous familial hypercholesterolemia[J]. Int J Cardiol, 2015, 201: 145-147. DOI:10.1016/j.ijcard.2015.07.092.
- [6] 刘征,任永梅,陈金良,等.心肌灌注显像评价冠心病患者远期预后的 Meta 分析[J].中华核医学与分子影像杂志, 2016, 36(4): 345-349. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2016.04.015.
Liu Z, Ren YM, Chen JL, et al. Evaluation of the long-term prognosis of coronary heart disease with myocardial perfusion imaging: a Meta-analysis[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2016, 36(4): 345-349. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2016.04.015.
- [7] 张琳,严松彪,陈晖,等. $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MIBI SPECT 负荷心肌灌注显像对怀疑心肌缺血糖尿病患者的预后价值[J].中华老年多器官疾病杂志, 2017, 16(9): 672-676. DOI:10.11915/j.issn.1671-5403.2017.09.158.
Zhang L, Yan SB, Chen H, et al. Prognostic value of stress myocardial perfusion imaging with $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MIBI SPECT for diabetic patients with suspected myocardial ischemia[J]. Chin J Mult Organ Dis Elderly, 2017, 16(9): 672-676. DOI:10.11915/j.issn.1671-5403.2017.09.158.
- [8] 张娟,姚雅明,郭悦,等.门控心肌灌注显像左室舒张功能对不良心脏事件的预测价值[J].中华核医学与分子影像杂志, 2017, 37(6): 326-330. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2017.06.002.
Zhang J, Yao ZM, Guo Y, et al. Predictive value for adverse cardiac events of left ventricular diastolic function measured by gated myocardial perfusion imaging[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2017, 37(6): 326-330. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2017.06.002.
- [9] 于薇,张小洁,王瑞,等.家族性高胆固醇血症纯合子患者冠状动脉及颈动脉血管病变的影像学分析-双源 CT 和高分辨 MRI 研究[J].中华医学影像学杂志, 2010, 18(5): 461-465. DOI:10.3969/j.issn.1005-5185.2010.05.015.
Yu W, Zhang XJ, Wang R, et al. Characterizing atherosclerosis lesions of carotid and coronary artery in patients with homozygous familial hypercholesterolemia-an MRI and dual source MSCT study[J]. Chin J Med Imaging, 2010, 18(5): 461-465. DOI:10.3969/j.issn.1005-5185.2010.05.015.
- [10] Walsh JM. Lipids in women: screening and treatment[J]. J Am Med Womens Assoc (1972), 2003, 58(4): 240-247.
- [11] 翟凤燕.冠心病心血管危险因素同年龄的相关性研究[J].中国热带医学, 2014, 14(6): 717-719.
Zhai FY. Correlation of cardiovascular risk factors of coronary heart disease with age[J]. China Trop Med, 2014, 14(6): 717-719.
- [12] Zellweger MJ, Lewin HC, Lai S, et al. When to stress patients after coronary artery bypass surgery? Risk stratification in patients early and late post-CABG using stress myocardial perfusion SPECT: implications of appropriate clinical strategies[J]. J Am Coll Cardiol, 2001, 37(1): 144-152.
- [13] Toth PP, Davidson MH. Therapeutic interventions targeted at the augmentation of reverse cholesterol transport[J]. Curr Opin Cardiol, 2004, 19(4): 374-379. DOI:10.1097/01.hco.0000126583.35391.eb.

(收稿日期:2018-03-14)