超声心动图 Z 值在儿童心脏疾病诊疗中的应用进展

龚 婷(综述) 计晓娟(审校)

摘 要 儿童先天性心脏病、后天获得性心脏病、心肌病中,对儿童心脏结构、大小和功能的评价是决定治疗方案和判断预后的重要因素。传统的超声心动图常以个体的心脏测量绝对值来评估心脏的结构和功能变化,对处于生长变化的儿童,则易造成判断偏倚。Z 值将超声心动图测量结果经体表面积标准化转换,从统计学方法上寻求解决办法。本文就超声心动图 Z 值在儿童心脏疾病诊疗中的应用进展进行综述。

关键词 超声心动描记术;儿童;Z 值

[中图法分类号]R540.45;R725.4

[文献标识码]A

Application progress of echocardiography Z scores in diagnosis and treatment of pediatric cardiac disease

GONG Ting, JI Xiaojuan

Department of Ultrasound, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, China International Science and Technology Cooperation base of Child development and Critical Disorders, Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Chongqing 400014, China

ABSTRACT In children with congenital heart disease, acquired heart disease and cardiomyopathy, evaluation of cardiac structure and function of children is an important factor in determining treatment options and prognosis. Traditional echocardiography often evaluate the cardiac structure and function by measuring the absolute values of the individual heart. But it is easy to cause judgment bias for the growth children. The question can be solved with a statistical method by converting the echocardiographic measurements into the Z scores through body surface area standardization. This article reviews the application progress of echocardiography Z scores in pediatric cardiac disease diagnosis and treatment.

KEY WORDS Echocardiography; Children; Z scores

超声心动图因其无创、无辐射、简便、可重复等优点,已成为评价活体心脏结构和功能的首选影像学检查方法。传统超声心动图心脏实测值常以年龄段分组,采用 $\bar{x} \pm s$ 形式评估心脏发育,其工作量较大、查对困难。目前超声心动图检查常借鉴国外参考值标准或沿用国内传统数据评估儿童心脏发育情况。然而,随着物质生活的改善,儿童生长发育受民族、地域、年龄、身高、体质量等多因素影响,我国儿童心脏超声心动图标准需完善^[1-5],其正常参考值亟待更新。引入 Z 值进行小儿超声心动图标准化测量可缓解这一难题。目前,国内外有关儿童 Z 值的研究方兴未艾^[2-6],建立基于规范化检查和标准化测量的儿童

超声心动图正常参考值已迫在眉睫。本文就超声心动图 Z 值在儿童心脏疾病诊疗中的应用进展进行综述。

一、超声心动图 Z 值概述

Z 值也称 Z 评分、Z 分布,又称为标准差离差法,是指受检者的某项生长指标实测值和参照总体人群该指标平均值的差值与该指标总体标准差的比值。Z 值计算公式为: $Z = (X - \mu) / \sigma$,其中 X 表示原始值,μ 表示正常人群的总体均数,σ 表示正常人群的总体标准差。由于获取总体人群平均值较为困难,研究时常选取健康大样本数据库代替。Z 值可应用于儿童、成人,甚至胎儿,以评估受检者体格发育水平,反映实测值偏离总体均值的

基金项目:重庆市科学技术委员会社会事业与民生保障科技创新专项(cstc2016shmszx130009)

作者单位:400014 重庆市,重庆医科大学附属儿童医院超声科 儿童发育疾病研究教育部重点实验室 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心

儿童发育重大疾病国家国际科技合作基地 儿科学重庆市重点实验室

通讯作者:计晓娟,Email:jixiaojuan2003@163.com

幅度大小,为标准差的倍数,无计量单位。当 Z 值=2时,表示实测值为正常均值的2个标准差; Z 值=0时,说明实测值与总体平均值相等;当 Z 值<-2或>2时,表明个体变量已经超出了可信区间95%的范围,可评价实测值为异常^[6]。

2010年美国超声心动图协会提出对儿童超声心动图测量结果进行个体化定量分析,将身高、体质量、体表面积等各项生长指标进行校正对比后,推荐首选经体表面积标准化转换的 Z 值^[7]。采用统计学方法计算 Z 值,可快速评估超声心动图实测值在同等级体型健康儿童中的分布情况,以判断实测值是否异常及其异常程度,客观地反映儿童心脏结构和功能变化,提高判断心脏大小参数的敏感性和特异性,增强定量评估心脏大小和功能的可比性。

二、 Z 值在儿童心脏疾病诊疗中的应用

(一) Z 值在先天性心脏病(congenital heart disease, CHD)诊疗中的应用

Z 值可评估CHD术前及术后患儿心脏结构及功能变化,辅助制定手术方案,随访术后情况。

1. 制定CHD治疗策略:①法洛四联症是儿童最常见的紫绀型CHD,跨环补片术后肺动脉瓣功能的损害直接影响其术后疗效。当肺动脉总干 Z 值>-3.83,肺动脉瓣环 Z 值>-1.83时,90%的患儿可避免行跨环补片^[8]。Kwak等^[9]报道行手术矫正的法洛四联症患儿肺动脉瓣环 Z 值由 $-(2.35\pm 0.49)$ 增长至 $-(0.55\pm 0.54)$,且相应的肺动脉瓣反流量减少,说明肺动脉瓣环 Z 值变化与肺动脉瓣反流量呈负相关。②肺动脉闭锁并室间隔完整(pulmonary atresia with intact ventricular septum, PA/IVS)的患儿行单心室姑息术存活率较低,易发生心律失常、心力衰竭^[10]。Awori等^[11]发现当三尖瓣环 Z 值<-2.8时,实现双心室修复的几率减低;当三尖瓣环 Z 值>-1.7时,83.3%的患儿可实现解剖矫治,恢复双室循环。③Kleinman等^[12]对33例未施行手术的左室扩张伴限制性室间隔缺损的患儿随访2年,结果发现在无心力衰竭、肺动脉高压等不良结局下,26例左室舒张末期内径 Z 值>2下降到 Z 值<2,可避免心脏手术或导管介入的干预,提示 Z 值可用于随访限制性室间隔缺损患儿心脏变化情况,以及指导是否需行手术治疗。对心脏 Z 值进行评估,有助于更好地优化治疗方案,观察病情变化,选择合适策略。

2. 评估瓣膜发育情况:Yucel等^[13]研究发现严重肺动脉瓣狭窄患者三尖瓣 Z 值<-1.93时,预测球囊瓣膜成形术后需要增加肺动脉血流量的敏感性、特异性分别为63.2%、84.8%,虽可一定程度上改善严重肺动脉瓣狭窄低心排血量的体征和症状,但也预示着术后需要额外增加分流方式以增加肺血流量。当Ebstein畸形患儿的三尖瓣环 Z 值>4时,提示三尖瓣环过度扩张,除进行三尖瓣环修补术外,可考虑采用双向腔肺分流术,改善右室功能障碍^[14]。瓣环 Z 值的大小反映了心脏发育情况,对手术方式的选择起着重要作用。

3. 随访术后情况:完全型大动脉转位术后新主动脉瓣反流,可导致主动脉进行性扩张,继而引起再手术的可能。对于影响完全型大动脉转位患儿术后新主动脉瓣反流的危险因素包

括年龄、是否合并室间隔缺损、术前肺动脉内径 Z 值,以及术后新主动脉瓣环 Z 值大小^[15]。对心脏外科手术后需长期随访的患儿,也可采用 Z 值定量评价心脏发育,密切监测患儿术后情况。

(二) Z 值在后天获得性心脏病(acquired heart disease, AHD)诊疗中的应用

1. 川崎病:为一种全身血管炎性疾病,易累及冠状动脉,导致冠状动脉扩张(coronary artery dilatation, CAD)、冠状动脉瘤(coronary artery aneurysms, CAA)等。超声心动图是发现川崎病合并冠状动脉损伤的主要方法。目前判断CAD的标准尚未统一。有学者^[16]认为CAD的诊断标准为:5岁以下儿童冠状动脉内径>0.3 cm,5岁以上儿童>0.4 cm。但de Zorzi等^[17]发现采用上述标准时,会漏诊27%的川崎病病例。① Z 值应用于冠状动脉分级。目前国际上 Z 值对冠状动脉的分级标准不尽相同。2004年美国心脏病协会(American Heart Association, AHA)提出冠状动脉内径经体表面积校正后,超过正常均值的2.5个标准差,即 Z 值>2.5则可诊断CAD^[18]。Tremoulet等^[19]提出 $2.5\leq Z$ 值<4可诊断为CAD, Z 值 ≥ 4 诊断为CAA形成,但未进一步对CAA进行分级判断。Manlhiot等^[20]应用 Z 值对CAA进行分级: $2.5\leq Z$ 值<5为小型CAA, $5\leq Z$ 值<10为大型CAA, Z 值 ≥ 10 为巨大CAA。2017年AHA建议参考CAA内径进一步细化冠状动脉分级: Z 值<2为无CAD, $2\leq Z$ 值<2.5为CAD, $2.5\leq Z$ 值<5为小型CAA,CAA内径<0.8 cm且 $5\leq Z$ 值<10为中型CAA,CAA内径 ≥ 0.8 cm且 Z 值 ≥ 10 为大或巨大CAA^[21]。② Z 值协助指导临床治疗,评估预后。Miura等^[22]沿用 Z 值的CAA分级,发现大型CAA、男性和免疫球蛋白无反应患者是发生冠状动脉不良事件的高危因素。AHA提出结合 Z 值评估冠状动脉病变或免疫球蛋白无反应的高危患者,可在初始治疗的基础上辅助激素、英夫利昔单抗等药物联合治疗^[23],以改善预后。应用 Z 值能客观地评价川崎病患者冠状动脉损害的严重程度,对临床治疗及预后评估也有指导意义。

2. 急性风湿热:是一种以滑膜炎、瓣膜炎、心肌炎和心包炎为特征的全身炎症性疾病。文献^[24]报道急性风湿热患儿二尖瓣或主动脉瓣瓣膜反流程度达中至重度时,其左室舒张末期内径增大, Z 值可达 3.6 ± 1.8 ,而左室短轴缩短分数降低, Z 值可降低至 $-(0.8\pm 1.4)$,提示急性风湿热患儿心脏收缩功能障碍常与瓣膜反流密切相关。采用超声心动图 Z 值定量评价急性风湿热患儿心室大小、形态及功能,有助于评估心脏受损情况,随访心脏血流动力学及功能变化,实现早期干预,减少不良事件发生。

(三) Z 值在心肌病诊疗中的应用

儿童致死性心肌病中,扩张型心肌病(dilated cardiomyopathy, DCM)猝死率约5%,肥厚型心肌病(hypertrophic cardiomyopathy, HCM)猝死率约6%,限制型心肌病(restrictive cardiomyopathy, RCM)猝死率约12%^[25]。 Z 值有助于对儿童心肌病进行风险评估,指导临床治疗,辅助判断预后。

1. DCM:左室舒张末期 Z 值可作为DCM左心功能恢复的预测因子。Pahl等^[26]研究发现,符合:①左室收缩末期内径 Z 值>2.6;②诊断年龄<14.3岁;③左室后壁厚度与舒张末期内径比

值 <0.14 ,以上3个特征的高危患儿可考虑植入心脏复律除颤器以提高其存活率。Everitt等^[27]认为诊断年龄每提前1岁、左室舒张末期径Z值每下降1个标准差,患儿在确诊后2年内恢复正常左室大小和功能的可能性分别为1.1倍和1.3倍。

2.HCM:室间隔和左室后壁厚度、左室缩短分数Z值是影响HCM患儿远期预后、死亡或心脏移植的独立高危因素。El-Saiedi等^[28]发现室间隔厚度Z值 >6 是预测猝死的独立危险因素。

3.RCM:其发病率虽较低,但致死率高,需引起临床广泛重视。Webber等^[29]研究认为RCM合并心力衰竭时,左室缩短分数Z值每下降1个标准差,患儿远期生存率降低的风险增加1.12倍。

三、Z值联合超声新技术的应用

随着组织多普勒、二维斑点追踪成像、三维超声心动图等新技术的发展,Z值联合超声新技术可提高其诊断及评估心脏功能的准确性。

1.Z值联合组织多普勒:组织多普勒采用多普勒频移原理反映心肌运动,其应用相对不受左室容量、负荷等因素影响,常用于评价左室功能。Dallaire等^[30]招募233例1~18岁健康儿童和青少年进行前瞻性研究,结果发现应用组织多普勒将测量的二尖瓣瓣环速度转为Z值能够更好地评估其左室功能。

2.Z值联合二维斑点追踪成像:二维斑点追踪成像有助于早期判断肿瘤患者化疗后导致的心肌损伤。Tran等^[31]研究结果发现90例肿瘤化疗后患儿中有50%患儿检测到纵向应变值异常(Z值 <-2),仅17%患儿可发现左室射血分数异常,认为评估心肌应变较左室射血分数更有可能早期检测心肌局部和整体收缩功能障碍,提示Z值联合二维斑点追踪成像评价心肌功能异常较常规超声更敏感。

3.Z值联合三维超声心动图:左房大小不仅可衡量左室舒张功能,还是心力衰竭和心房颤动的重要预后指标。Ghelani等^[32]应用三维超声心动图,在 $-2<Z$ 值 <2 的正常值区间建立了左房容积与体表面积相关的回归方程,可以计算左房正常容积的最大值和最小值,并首次公布了正常儿童左房三维应变值的数据,极大地提高了三维超声心动图在心脏疾病中的实用性。

四、Z值的影响因素

1.参考值选取的样本量:使用大样本健康儿童数据库以代替正常人群总体,来弥补样本量较少、代表性较小的缺点。Lopez等^[5]研究纳入了3566例为国外报道的最大样本量,现国内最大样本量以深圳市儿童医院为代表。由于我国各地区经济水平发展的不均衡,儿童营养状况相对差异较大,其心脏生长发育的情况也不尽相同,区域性研究是否可代表全国一致水平还有待考证。

2.体表面积计算方法及统计学分析的选择:Cantinotti等^[3]研究了7种不同的体表面积计算公式,发现测量结果偏高或偏低,择优后推荐采用Haycock公式为体表面积的最佳计算方法。此外,统计学分析还需判断超声心动图实测值与身高、体质量、体表面积等生长指标是否服从正态分布或渐进正态分布,筛选

相关系数最高的指标作为自变量,建立超声心动图实测值与自变量间的回归模型,获得可信度较高的Z值。有学者^[5]建议对于较小儿童,尤其是新生儿,Z值由体质量标准化转换更为合适。有学者^[33]采用此方法建立了新生儿超声心动图正常参考值范围。笔者认为,体表面积是否为最佳的标准化参数还有待探讨,结合儿童各项生长指标参数进行综合分析,是较为科学和合理的方法。

五、不足与展望

在我国推行分级诊疗及检查报告互认的新型医改模式下,亟需规范儿童超声心动图行业标准和建立标准化测量方法,进一步扩大样本量,将北京、上海、深圳等地现有数据相结合,建立具有全国代表性、公认的儿童多中心、大样本超声心动图正常参考值数据库,以更好地为临床诊疗工作提供可靠依据。由于计算方法差异、测量人群的种族差异、选取年龄段范围不同、测量参数不一等问题,国外建立的Z值是否适用于我国儿童还有待进一步研究。Z值的获取应建立大样本数据库,注意自变量的计算方法和统计学分析过程,避免因方法学差异导致Z值结果存在偏差。目前,国内儿童研究常以左心功能、冠状动脉为主,常规以M型、二维超声心动图进行测量,Z值联合超声新技术评估儿童心脏的相关研究较少,此外,右心功能研究的新指标,如面积变化分数、三尖瓣环收缩期位移、Tei指数等临床应用较少,这些均将是进一步探讨与研究的方向。

参考文献

- [1] Chubb H, Simpson JM. The use of Z-scores in paediatric cardiology [J]. *Ann Pediatr Cardiol*, 2012, 5(2): 179-184.
- [2] Kampmann C, Wiethoff CM, Wenzel A, et al. Normal values of M-mode echocardiographic measurements of more than 2000 healthy infants and children in central Europe [J]. *Heart*, 2000, 83(6): 667-672.
- [3] Cantinotti M, Scalse M, Murzi B, et al. Echocardiographic nomograms for ventricular, valvular and arterial dimensions in caucasian children with a special focus on neonates, infants and toddlers [J]. *J Am Soc Echocardiogr*, 2014, 27(2): 179-191.
- [4] Gokhroo RK, Anantharaj A, Bisht D, et al. A pediatric echocardiographic Z-score nomogram for a developing country: Indian pediatric echocardiography study—the Z-score [J]. *Ann Pediatr Cardiol*, 2017, 10(1): 31-38.
- [5] Lopez L, Colan S, Stylianou M, et al. Relationship of echocardiographic Z scores adjusted for body surface area to age, sex, race, and ethnicity: the pediatric heart network normal echocardiogram database [J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2017, 10(11): 1-23.
- [6] 夏焙. 小儿超声心动图定量分析的标准化 [J]. *中华医学超声杂志(电子版)*, 2014, 11(7): 525-528.
- [7] Lopez L, Colan SD, Frommelt PC, et al. Recommendations for quantification methods during the performance of a pediatric echocardiogram: a report from the Pediatric Measurements Writing Group of the American Society of Echocardiography Pediatric and

- Congenital Heart Disease Council[J].J Am Soc Echocardiogr, 2010, 23(5):465-495.
- [8] Kasturi S, Balaji S, Sudhakar A, et al. Accuracy of a new echocardiographic index to predict need for trans-annular patch in tetralogy of fallot[J].Pediatr Cardiol, 2019, 40(1):161-167.
- [9] Kwak JG, Kim WH, Kim ER, et al. One-year follow-up after tetralogy of fallot total repair preserving pulmonary valve and avoiding right ventriculotomy[J].Circ J, 2018, 82(12):3064-3068.
- [10] Maskatia SA, Petit CJ, Travers CD, et al. Echocardiographic parameters associated with biventricular circulation and right ventricular growth following right ventricular decompression in patients with pulmonary atresia and intact ventricular septum: results from a multicenter study [J].Congenit Heart Dis, 2018, 13(6):892-902.
- [11] Awori MN, Mehta NP, Mitema FO, et al. Optimal Z-score use in surgical decision-making in pulmonary atresia with intact ventricular septum[J].World J Pediatr Congenit Heart Surg, 2017, 8(3):385-388.
- [12] Kleinman CS, Tabibian M, Starc TJ, et al. Spontaneous regression of left ventricular dilation in children with restrictive ventricular septal defects[J].J Pediatr, 2007, 150(6):583-586.
- [13] Yucl IK, Bulut MO, Kucuk M, et al. Intervention in patients with critical pulmonary stenosis in the ductal stenting era [J].Pediatr Cardiol, 2016, 37(6):1037-1045.
- [14] Malhotra A, Agrawal V, Patel K, et al. Ebstein's anomaly: "the one and a half ventricle heart" [J].Braz J Cardiovasc Surg, 2018, 33(4):353-361.
- [15] Martins CN, Gontijo FB, Lopes RM, et al. Mid- and long-term neo-aortic valve regurgitation after jatene surgery: prevalence and risk factors[J].Arq Bras Cardiol, 2018, 111(1):21-28.
- [16] Japanese Circulation Society Joint Research Group. Guidelines for diagnosis and management of cardiovascular sequelae in Kawasaki disease[J]. Pediatr Int, 2005, 47(6):711-732.
- [17] de Zorzi A, Colan SD, Gauvreau K, et al. Coronary artery dimensions may be misclassified as normal in Kawasaki disease [J].J Pediatr, 1998, 133(2):254-258.
- [18] Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a statement for health professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association [J].Pediatrics, 2004, 114(6):1708-1733.
- [19] Tremoulet AH, Best BM, Song S, et al. Resistance to intravenous immunoglobulin in children with Kawasaki disease [J].J Pediatr, 2008, 153(1):117-121.
- [20] Manlhiot C, Millar K, Golding F, et al. Improved classification of coronary artery abnormalities based only on coronary artery Z-scores after Kawasaki disease[J].Pediatr Cardiol, 2010, 31(2):242-249.
- [21] Son MBF, Gauvreau K, Kim S, et al. Predicting Coronary artery aneurysms in Kawasaki disease at a north american center: an assessment of baseline Zscores [J].J Am Heart Assoc, 2017, 6(6):1-8.
- [22] Miura M, Kobayashi T, Kaneko T, et al. Association of severity of coronary artery aneurysms in patients with Kawasaki disease and risk of later coronary events[J].JAMA Pediatr, 2018, 172(5):e180030.
- [23] McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of kawasaki disease: a scientific statement for health professionals from the American Heart Association[J].Circulation, 2017, 135(17):927-999.
- [24] Gentles TL, Colan SD, Wilson NJ, et al. Left ventricular mechanics during and after acute rheumatic fever: contractile dysfunction is closely related to valve regurgitation [J].J Am Coll Cardiol, 2001, 37(1):201-207.
- [25] Bharucha T, Lee KJ, Daubeney PE, et al. Sudden death in childhood cardiomyopathy: results from a long-term national population-based study[J].J Am Coll Cardiol, 2015, 65(21):2302-2310.
- [26] Pahl E, Sleeper LA, Canter CE, et al. Incidence of and risk factors for sudden cardiac death in children with dilated cardiomyopathy: a report from the Pediatric Cardiomyopathy Registry [J].J Am Coll Cardiol, 2012, 59(6):607-615.
- [27] Everitt MD, Sleeper LA, Lu M, et al. Recovery of echocardiographic function in children with idiopathic dilated cardiomyopathy: results from the pediatric cardiomyopathy registry [J].J Am Coll Cardiol, 2014, 63(14):1405-1413.
- [28] El-Saiedi SA, Seliem ZS, Esmail RI. Hypertrophic cardiomyopathy: prognostic factors and survival analysis in 128 Egyptian patients[J].Cardiol Young, 2014, 24(4):702-708.
- [29] Webber SA, Lipshultz SE, Sleeper LA, et al. Outcomes of restrictive cardiomyopathy in childhood and the influence of phenotype: a report from the Pediatric Cardiomyopathy Registry [J].Circulation, 2012, 126(10):1237-1244.
- [30] Dallaire F, Slorach C, Hui W, et al. Reference values for pulse wave Doppler and tissue Doppler imaging in pediatric echocardiography [J].Circ Cardiovasc Imaging, 2015, 8(2):e002167.
- [31] Tran JC, Ruble K, Loeb DM, et al. Automated functional imaging by 2D speckle tracking echocardiography reveals high incidence of abnormal longitudinal strain in a cohort of pediatric oncology patients [J].Pediatr Blood Cancer, 2016, 63(6):1075-1080.
- [32] Ghelani SJ, Brown DW, Kuebler JD, et al. Left atrial volumes and strain in healthy children measured by three-dimensional echocardiography: normal values and maturational changes[J].J Am Soc Echocardiogr, 2018, 31(2):187-193.
- [33] 林洲, 夏焙, 许娜, 等. 新生儿超声心动图正常参考值及 Z 值回归方程式的研究 [J]. 中华医学超声杂志 (电子版), 2014, 11(2):142-154.