

Current situation and prospects of left ventricular diastolic time constant (Tau) non-invasive measurement

BAI Xu-fang^{1*}, WEN Chao-yang²

(1. Department of Cardiac Imaging, University of Ottawa Heart Institute, Ottawa K1Y 4W7, Canada;

2. Department of Ultrasound Diagnosis, the First Affiliated Hospital of the PLA General Hospital, Beijing 100048, China)

[Abstract] Left ventricular diastolic time constant, Tau is the most established index to describe left ventricular diastolic function. The American Society of Echocardiography (ASE) Diastolic Function guideline (2009) recommends two methods for its non-invasive calculation. However, few clinicians are using them. Those two methods were investigated and the flaws were analyzed in this review. A new set of formulas was introduced and the new possible problems and solutions were addressed.

[Key words] Left ventricular diastolic time constant; Echocardiography; Mitral regurgitation.

DOI:10.13929/j.1003-3289.2015.10.037

左心室松弛时间常数(Tau)无创测算的现状与前景

白旭芳^{1*}, 温朝阳²

(1. 渥太华大学心脏研究所心脏影像科, 渥太华 K1Y 4W7;

2. 中国人民解放军总医院第一附属医院超声诊断科, 北京 100048)

[摘要] 左心室松弛时间常数(Tau)是公认的、测量左心室舒张功能的最好指标。美国超声心动图学会(ASE)的舒张功能指导大纲(2009)推荐了两个无创测算的计算公式,但临床未得到应用。本文详细分析了以上两个无创测算方法及其弊端,并介绍了一组新的计算公式,分析了新公式可能存在的问题及解决方案。

[关键词] 左室松弛时间常数;超声心动描记术;二尖瓣反流。

[中图分类号] R541; R540.45 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003-3289(2015)10-1596-05

长期以来,学者对舒张功能认识不足,相应的评价方法也不如评价心脏收缩功能的方法完善。现已公认,舒张功能的损伤可以在心脏收缩功能正常时独立存在。在心衰发病过程中,舒张功能损害的出现往往早于收缩功能损害。心功能的评价常受到心脏前后负荷的影响。学者认为等容收缩期和等容舒张期是评价心脏功能的黄金时间,此时不受前后负荷的影响。而左室松弛时间常数 Tau 就是这样的一个指标,其测量

处于等容舒张期。

1 Tau 的简介和现状

Tau 是描述左室舒张功能的最好指标^[1],但其应用仅限于基础研究领域,临床几乎无人进行 Tau 的测量。究其原因,可能是 Tau 的测量方法较复杂所致。

1976 年,Weiss 等^[2]在总结前人工作的基础上,深入细致地研究了离体狗心脏的左心室内压力变化规律。结果发现,左心室内压力在主动脉瓣关闭后不久达到压力下降率的最大值(-dp/dt_{max}),之后开始呈指数方程模式迅速下降,直到接近等容舒张期的终结:

$$P = P_m e^{A+B} \quad (1)$$

[第一作者] 白旭芳(1965—),男,辽宁沈阳人,博士,副主任医师。研究方向:心脏超声。E-mail: xufangbai@yahoo.com

[通信作者] 白旭芳,渥太华大学心脏研究所心脏影像科, K1Y 4W7。E-mail: xufangbai@yahoo.com

[收稿日期] 2015-03-25 **[修回日期]** 2015-05-15

P 为左心室内压力, P_m 为 $t=0$ 时(压力下降率最大值处的时刻)的左心室压力, e 为自然对数的底(为 2.71828……), A 和 B 均为常数, t 为自 $-dp/dt_{max}$ 开始的时间。此指数方程变量 t 的系数为 A 。根据对指数方程的处理习惯, A 的负倒数被称为时间常数, 用 T 或 τ 表示, 即:

$$P = P_m e^{-t/T+B} \quad (2)$$

此为 Weiss 公式, 该公式第一次给出 τ 的概念。由于对于某个特定心动周期而言 P_m 是固定值, 而 B 也是常数, 为简单起见, Weiss 公式也可表示为:

$$P = e^{-t/T+B} \quad (3)$$

Weiss 公式假设左心室内压下降的渐近线为零。Langer 等^[3]认为加以考虑渐近线的实际值会更加精确, 于是 Weiss 的公式修正为:

$$P = e^{-t/T+B} + C \quad (4)$$

C 为渐近线常数, 学者习惯称之为非零渐近线模式, 而 Weiss 公式则为零渐近线模式。对公式 3 两侧以时间 t 为底求导:

$$dP = e^{-t/T+B} (-1/T) dt = P(-1/T) dt \quad (5)$$

$$T = P / (-dP/dt) \quad (6)$$

由于 P 和 dp/dt 均可在导管室中测得, 因此 T 值可用导管法精确测量。 T 值测量处于等容舒张期, 此时主动脉瓣和二尖瓣都处于关闭状态, T 值较少受到左心室前后负荷影响, 故大家公认 τ 为反映左心室舒张功能的最好指标。

导管法测量 τ 为有创方法, 较难应用于临床。1992 年, Chen 等^[4]第一次尝试用超声心动图二尖瓣反流频谱测量 τ , 并获得成功; 1993 年, Nishimura 等^[5]进行了更加细致的研究; 1995 年, Yamamoto 等^[6]在主动脉瓣反流患者中成功测量 τ 并给出一个测量 τ 的简易公式; 1997 年, Scalia 等^[7]实验验证了一个计算 τ 的公式^[8]。Yamamoto 和 Scalia 等的公式均被美国超声心动图学会舒张功能指南(2009, 以下简称“指南”)^[9]推荐。然而 τ 的测量仅限于科学研究, 并未广泛应用于临床。这提示测量方法有待改进。以下笔者对“指南”推荐的两个方法进行分析:

(1)“指南”推荐的第一个方法:

$$\tau = IVRT / (\ln LVESP - \ln LAP) \quad (7)$$

IVRT 为等容舒张期, LVESP 为左心室收缩末期压力, LAP 为左心房压力。公式的由来: ①采用零渐近线模式的公式(3): $P = e^{-t/T+B}$ 。②假定主动脉瓣关闭与 $-dp/dt_{max}$ 是同一时间点, 于是, 当 $t=0$ 时:

$$LVESP = e^{-0/T+B} = e^B \quad (8)$$

两侧取自然对数:

$$\ln LVESP = B \quad (9)$$

当 $t=IVRT$ 时, 二尖瓣开始开放, 此时左心室内压等于左心房压力, 即:

$$LAP = e^{-IVRT/T+B} \quad (10)$$

两侧取自然对数:

$$\ln LAP = -IVRT/T + B \quad (11)$$

公式(9) - 公式(11):

$$\ln LVESP - \ln LAP = IVRT/T \quad (12)$$

整理得:

$$\tau = IVRT / (\ln LVESP - \ln LAP) \quad (7)$$

③假定 LVESP 可以用收缩峰压代替。④假定 $LAP=10$ mmHg。由于 IVRT 可以在心脏超声中测出, 从而可以计算出 τ 。

以上过程显示, 该公式的推导采用了太多的假设^[10]。参入过多假设是数学推导的大忌, 每个假设都会带入一定的误差。带入的误差不是简单的叠加关系, 两个可以接受的误差放在一起可能导致致命的错误。 τ 之所以成为评价舒张功能最好的指标, 是因为不受左心室前后负荷的影响。由公式(7)可见, τ 的计算基于 IVRT 和 LVESP。众所周知, IVRT 严重受到前负荷的影响, LVESP 是典型的后负荷, 这提示该公式出现了严重偏差。

(2)指南推荐的第二个方法:

$$V_{\tau} = V_m (1 - 1/e)^{1/2} \quad (13)$$

在主动脉瓣反流连续波多普勒频谱中, V_{τ} 是对应于 $t=\tau$ 时的主动脉瓣反流速度, V_m 是最大主动脉瓣反流速度。其思路是首先测出 V_m , 再根据以上公式计算出 V_{τ} 。从主动脉瓣关闭到对应 V_{τ} 的时间即被看作是 τ 。(主动脉瓣关闭和 $t=0$ 不在同一点, 这里做了第一个假设, 即: 假定主动脉瓣关闭和 $t=0$ 是同一点)。这个公式的推导如下。采用零渐近线的 Weiss 公式:

$$P = P_m e^{-t/T+B} \quad (2)$$

$t=\tau$ 时:

$$P_{\tau} = P_m e^{-1+B} \quad (14)$$

为了去掉 B , 又做了第二个假设, $B=0$, 于是:

$$P_{\tau} = P_m \times 1/e \quad (15)$$

第三个假设是主动脉内压力波动从主动脉瓣反流开始到左心室压力降至最小时忽略不计; 第四个假设为左心室压最小降至零。因为在主动脉瓣反流开始瞬间左心室内压力和主动脉内压相同, 所以 P_m

可以用主动脉内压来表示,即用 $4V_m^2 \hat{\delta}$ 表示。 P_{tau} 为 $t = tau$ 时的左心室内压,可以用 $4V_m^2 \hat{\delta} - 4V_{tau}^2$ 表示,于是:

$$4V_m^2 \hat{\delta} - 4V_{tau}^2 = P_{tau} = P_m \times 1/e = 4V_m^2 \hat{\delta} \times 1/e \quad (16)$$

整理得:

$$V_{tau} = V_m (1 - 1/e)^{1/2} \quad (13)$$

第二个方法的公式推导过程仍有太多假设。尤其是假定 $B=0$, 甚为唐突。从公式本身来看, V_{tau} 无非是主动脉瓣反流的最大值 V_m 乘以一个固定系数 $(1 - 1/e)^{1/2} \approx 0.795$ 。以 V_m 为基础来计算 Tau 难于让人接受。比如说, V_m 越大,测出的 V_{tau} 也越大,以此计算出的 Tau 值越大,说明舒张功能减低,也难以理解。

2 Tau 计算公式的推导正解

2008 年,全新的 Tau 计算公式被推出^[11]。所有公式推导过程不需要以往假设。 Tau 的计算也可以在非零渐近线模式中实现。推导过程如下。在二尖瓣反流患者:

$$P = LAP + \Delta P \quad (17)$$

P 为左心室内压, LAP 为左心房压, ΔP 为左心室与左心房之间压差。代入 Weiss 公式与修正的 Bernoulli 方程得:

$$P = e^{-1/T+B} = LAP + \Delta P = LAP + 4V^2 \quad (18)$$

V 为二尖瓣反流速度; 两侧取自然对数:

$$-t/T + B = \ln(LAP + 4V^2) \quad (19)$$

在二尖瓣反流频谱降支(图 1)上取 3 点($t_1, 1m/s$), ($t_2, 2m/s$), ($t_3, 3m/s$) 代入公式(19)。取点时主要考虑以下因素:①所取的各点保证在等容舒张期。根据修正的 Bernoulli 方程, 血流速度为 $3 m/s$ 时, 左心室与左心房压差为 $4 \times 3^2 = 36 mmHg$; 假定此时 LAP 为 $10 mmHg$, 左心室压为 $36 + 10 = 46 mmHg$, 低于主动脉内的压力, 此时主动脉瓣已经关闭, 二尖瓣尚未打开, 处于等容舒张期; ②取整数, 便于以后计算; ③这种取点方法已被普遍接受^[5]。于是得出:

$$-t_1/T + B = \ln(LAP + 4 \times 1^2) \quad (20)$$

$$-t_2/T + B = \ln(LAP + 4 \times 2^2) \quad (21)$$

$$-t_3/T + B = \ln(LAP + 4 \times 3^2) \quad (22)$$

公式(20) - 公式(21):

$$-(t_1 - t_2)/T = \ln(LAP + 4) - \ln(LAP + 16) \quad (23)$$

$$T = (t_1 - t_2) / \ln[(LAP + 16) / (LAP + 4)] \quad (24)$$

同理:

$$T = (t_1 - t_3) / \ln[(LAP + 36) / (LAP + 4)] \quad (25)$$

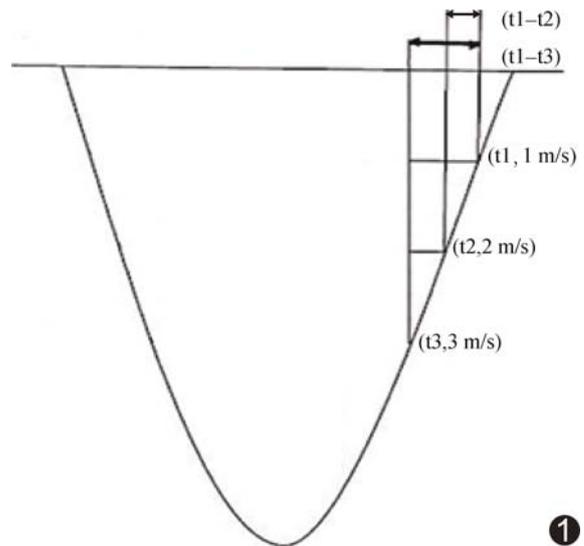


图 1 在二尖瓣反流频谱的下降支取点示意图

以上公式(24)和公式(25)组成二元一次对数方程组。 $(t_1 - t_2)$ 和 $(t_1 - t_3)$ 两个时间段可以在二尖瓣反流频谱的下降支测出; 两个未知量为 T 和 LAP 。如应用非零渐近线模式推导 Tau 的计算公式, 则得到:

$$T = (t_1 - t_2) / \ln[(LAP - C + 16) / (LAP - C + 4)] \quad (26)$$

$$T = (t_1 - t_3) / \ln[(LAP - C + 36) / (LAP - C + 4)] \quad (27)$$

C 为渐近线常数。此时我们可以认为 T 和 $(LAP - C)$ 为未知量, 以上仍为二元一次对数方程组。相比, 这种依靠测量 $(t_1 - t_2)$ 与 $(t_1 - t_3)$ 两个时间段来计算的 Langer 的非零渐近线模式 Tau 值与 Weiss 的零渐近线模式计算的 Tau 值相等。 $LAP - C$ 作为其中的一个未知量也有解, 但单独 LAP 或 C 将不再能求解。

类似地, 主动脉瓣反流时的 Tau 测算公式^[12] 也已推导出, ①零渐近线模式时:

$$Tau = (t_2 - t_1) / \ln[(ADP - 4) / (ADP - 16)] \quad (28)$$

$$Tau = (t_3 - t_1) / \ln[(ADP - 4) / (ADP - 36)] \quad (29)$$

$t_2 - t_1$ 和 $t_3 - t_1$ 是主动脉瓣反流频谱升支上的两个时间段; ADP 是主动脉内舒张期内压, 两个未知量为 T 和 ADP 。

②非零渐近线模式时:

$$Tau = (t_2 - t_1) / \ln[(ADP - C - 4) / (ADP - C - 16)] \quad (30)$$

$$Tau = (t_3 - t_1) / \ln[(ADP - C - 4) / (ADP - C - 36)] \quad (31)$$

此时我们可以认为 Tau 和 ADP-C 为未知量, 以上仍为二元一次对数方程组。这种依靠测量 t_2-t_1 与 t_3-t_1 两个时间段来计算的 Langer 的非零渐近线模式 Tau 值与 Weiss 的零渐近线模式计算的 Tau 值相等。ADP-C 作为其中的一个未知量也有解, 但不能计算单独的 ADP 或 C。以上方程组可用 Office Excel 方便求解; 另外, 求解以上二元一次对数方程组的计算软件已开发出, 可以自由下载: <http://sourceforge.net/projects/taufformula/>

3 实际应用面临的问题及解决方案

利用二尖瓣反流连续波多普勒频谱测量 Tau 的公式, 以 Weiss 的零渐近线模式为例:

$$T = (t_1 - t_2) / \ln [(LAP + 16) / (LAP + 4)] \quad (24)$$

$$T = (t_1 - t_3) / \ln [(LAP + 36) / (LAP + 4)] \quad (25)$$

只要测出两个时间段 t_1-t_2 和 t_1-t_3 , 代入上述公式即可, 但实际应用时测量精度成为成功计算 Tau 的关键。以现在主流市场上心脏超声机器提供的连续波频谱, 外加以滚动鼠标的手动测量模式, 获得的时间段测量精度难于满足临床计算, 这就要求超声医师与超声仪器工程师合作来解决这个问题。

连续波多普勒测量红细胞速度时, 一块晶体连续发射声波, 另一块晶体连续接受反射信号, 无需等待。在理论上, 测量的精度和速度几乎无上限。长期以来, 临床超声测量处于手动为主的状态; 同时为了加快信号处理速度, 原始数据在处理过程中被大幅压缩。解决方案为: ①减少原始数据的压缩; ②增加原始取样数量; ③在连续波多普勒频谱中筛选出能够合理代表每个时间点最大速度的理想值, 从而把连续波频谱表述为时间-速度曲线, 便于以后的自动化测量。近来 Siemens 推出的超声波仪器中, 连续波频谱给出漂亮的包络线, 从而使测量半自动化, 省工省时而且准确度大大提高。事实上, 精确测量不仅可以用来计算 Tau, 还必将引导我们发现更新的领域。

4 副产品及其对评价心功能的影响

4.1 自由取点 以二尖瓣反流患者中测量 Tau(非零渐近线模式)为例:

$$T = (t_1 - t_2) / \ln [(LAP - C + 16) / (LAP - C + 4)] \quad (26)$$

$$T = (t_1 - t_3) / \ln [(LAP - C + 36) / (LAP - C + 4)] \quad (27)$$

当初为了计算方便, 在二尖瓣反流频谱上取点时特意选了 3 个整数点: $(t_1, 1 \text{ m/s})$, $(t_2, 2 \text{ m/s})$ 和 $(t_3, 3 \text{ m/s})$ 。由于方程组的求解可以由计算机软件来

解决, 这种选点的限制不复存在。理论上可以选择在等容舒张期中从 $-dp/dt_{\max}$ 到接近二尖瓣开放的任何点: (t_a, v_a) , (t_b, v_b) 和 (t_c, v_c) 。此时的计算公式为

$$\text{Tau} = (t_c - t_b) / \ln [(LAP - C + 4v_b^2 \uparrow) / (LAP - C + 4v_c^2 \uparrow)] \quad (32)$$

$$\text{Tau} = (t_c - t_a) / \ln [(LAP - C + 4v_a^2 \uparrow) / (LAP - C + 4v_c^2 \uparrow)] \quad (33)$$

自由选点的好处是不再需要完整的反流频谱, 在反流量少时可能仅采集到部分反流频谱, 此时根据以上公式仍然可以进行 Tau 计算, 从而大大提高可测量 Tau 的患者的比例。

4.2 左心房压定量计算 在超声心动图临床实践中, 评价 LAP 均用定性方法 [9]。整理公式 (24) 和 (25) 得:

$$(t_1 - t_2) / (t_1 - t_3) = \ln [(LAP + 16) / (LAP + 4)] / \ln [(LAP + 36) / (LAP + 4)] \quad (34)$$

此公式可在二尖瓣反流人群中定量测量左心房压力。

4.3 心功能评价的对称性 Weiss 当年进行 Tau 的研究时, 受到了左心室舒张是主动过程的提示, 在舒张起始的等容舒张期, 二尖瓣和主动脉瓣均处关闭状态, 试想在一个密闭的容器内, 室壁的主动舒张导致了室内压的迅速下降; 相应的, 在等容收缩期, 二尖瓣和主动脉瓣也处关闭状态, 左心室壁的收缩更是个主动过程。如 1989 年出现以 dp/dt 表述左心室收缩功能^[13], 10 年后成功地将 dp/dt 移植的右心系统^[14]。上述两种对称性的结合必将有益于我们对心功能的全面评价^[15]。

4.4 Tau 计算的简易公式 基于目前主流的超声技术所能提供的测量精度, 我们推荐一个较为实用的简易公式。根据 Nishimura 等^[5] 的优化实验结果, 将 $LAP = 20 \text{ mmHg}$ 带入公式 (25):

$$T = 1.2(t_1 - t_3) \quad (35)$$

综上所述, 与以往公式不同, 全新的计算 Tau 的公式的推导不需要任何假设, 但目前的问题是测量精度难于达到要求。随着计算机技术的迅猛发展, 问题的解决指日可待。

[参考文献]

[1] 白旭芳, 孙长福. 等容舒张期与超声测算左室松弛时间常数的研究进展. 中华物理医学杂志, 1995(1): 53-56.
 [2] Weiss JL, Frederiksen JW, Weisfeldt ML. Hemodynamic deter-

minants of the time-course of fall in canine left ventricular pressure. *J Clin Invest*, 1976,58(3):751-760.

[3] Langer SJ, Habazettl H, Kuebler WM, et al. Estimation of the left ventricular relaxation time constant tau requires consideration of the pressure asymptote. *Physiol Res*, 2005,54(6):601-610.

[4] Chen C, Rodriguez L, Levine RA, et al. Noninvasive measurement of the time constant of left ventricular relaxation using the continuous-wave Doppler velocity profile of mitral regurgitation. *Circulation*, 1992,86(1):272-278.

[5] Nishimura RA, Schwartz RS, Tajik AJ, et al. Noninvasive measurement of rate of left ventricular relaxation by Doppler echocardiography. Validation with simultaneous cardiac catheterization. *Circulation*, 1993,88(1):146-155.

[6] Yamamoto K, Masuyama T, Doi Y, et al. Noninvasive assessment of left ventricular relaxation using continuous-wave Doppler aortic regurgitant velocity curve. Its comparative value to the mitral regurgitation method. *Circulation*, 1995,91(1):192-200.

[7] Scalia GM, Greenberg NL, Mccarthy PM, et al. Noninvasive assessment of the ventricular relaxation time constant (tau) in humans by Doppler echocardiography. *Circulation*, 1997,95(1):151-155.

[8] Thomas JD, Flachskampf FA, Chen C, et al. Isovolumic relaxation time varies predictably with its time constant and aortic and left atrial pressures: implications for the noninvasive evaluation of ventricular relaxation. *Am Heart J*, 1992,124(5):1305-1313.

[9] Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur J Echocardiogr*, 2009,22(2):107-133.

[10] Bai X. Are we on the right way to calculate tau? *J Am Soc Echocardiogr*, 2009,22(7):859; author reply 860.

[11] Bai X. Calculation of left ventricular relaxation time constant-Tau in patients with mitral regurgitation by continuous-wave Doppler. *Open Cardiovasc Med J*. 2008;2:9 - 11.

[12] Bai X. Calculation of left ventricular relaxation time constant-Tau in patients with aortic regurgitation by continuous-wave Doppler. *Open Cardiovasc Med J*, 2008, 2:28-30.

[13] Bargiggia GS, Bertucci C, Recusani F, et al. A new method for estimating left ventricular dP/dt by continuous wave Doppler-echocardiography. Validation studies at cardiac catheterization. *Circulation*, 1989, 80(5):1287-1292.

[14] Oh JK, Seward JB, Tajik AJ, et al. *The echo manual*, 1999.

[15] Bai X, Wang Q. Time constants of cardiac function and their calculations. *Open Cardiovasc Med J*, 2010,4:168-172.

~~~~~

## 欢迎订阅 2016 年《放射学实践》

《放射学实践》是由国家教育部主管,华中科技大学同济医学院主办,与德国合办的全国性影像学学术期刊,由国内著名影像专家郭俊渊教授担任主编,1986 年创刊。本刊坚持服务广大医学影像医务人员的办刊方向,关注国内外影像医学的新进展、新动态,全面介绍 X 线、CT、磁共振、介入放射及放射治疗、超声诊断、核医学、影像技术学等医学影像方面的新知识、新成果,受到广大影像医师的普遍喜爱。

本刊为国家科技部中国科技论文统计源期刊、中国科学引文数据库统计源期刊,在首届《中国学术期刊(光盘版)检索与评价数据规范》执行评优活动中,被评为《CAJ-CD 规范》执行优秀期刊! 主要栏目:论著、继续教育园地、研究生展版、图文讲座、本刊特稿、实验研究、影像技术学、外刊摘要、学术动态、请您诊断、病例报道、知名产品介绍、信息窗等。

本刊为月刊,每册 15 元,全年定价 180 元。

国内统一刊号:ISSN 1000-0313/CN 42-1208/R      邮政代号:38-122      电话:(027)83662875

传真:(027)83662887      投稿网址:www.fsxsj.net

E-mail:fsxsjzz@163.com; fsxsjzz@vip.126.com

编辑部地址:武汉市解放大道 1095 号 同济医院《放射学实践》编辑部      邮编:430030