

系统性红斑狼疮心脏受累的心脏磁共振评价进展

蒲华霞 彭礼清

(四川大学华西医院放射科, 四川 成都 610041)

【摘要】 系统性红斑狼疮心脏受累可表现为心包炎、心肌炎和冠状动脉疾病等,其临床症状具有非特异性及隐匿性,是导致患者发病率和死亡率增加的重要因素。多序列心脏磁共振成像,包括新的定量序列 T1 mapping 和 T2 mapping,可准确评价心脏功能和心肌组织特征,对系统性红斑狼疮患者心脏受累的早期识别、治疗方案制定、疗效评价及预后评估具有重要价值。现就心脏磁共振的多种序列在系统性红斑狼疮患者心脏受累评价中的应用进展进行简要综述。

【关键词】 系统性红斑狼疮;心脏磁共振;心肌;应变;纤维化

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2021.08.011

Cardiac Magnetic Resonance in Evaluation of Cardiac Involvement in Systemic Lupus Erythematosus

PU Huaxia, PENG Liqing

(Department of Radiology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan, China)

【Abstract】 Cardiac involvement in systemic lupus erythematosus (SLE) can be manifested as pericarditis, myocarditis, coronary artery disease, etc. The clinical symptoms of SLE are non-specific and silent, which is an important contributor to the increased morbidity and mortality in patients. Multi-sequence cardiac magnetic resonance imaging (CMR), including T1 mapping and T2 mapping, can accurately evaluate cardiac function and myocardial tissue characteristics, which are important for SLE patients in terms of early identification of cardiac involvement, treatment strategy-making, therapeutic evaluation, and prognosis assessment. This article briefly reviewed the research progress of multi-sequences of CMR in assessing cardiac involvement in SLE patients.

【Key words】 Systemic lupus erythematosus; Cardiac magnetic resonance; Myocardium; Strain; Fibrosis

系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE) 是一种全身性、自身免疫介导的炎性结缔组织疾病,常呈慢性进展。以育龄期女性多见,男女患病比例约为 1:9^[1]。SLE 心脏受累的发生率 >50%,可累及心脏的各个结构,包括心包、心肌、心内膜、冠状动脉及传导系统等;其中,心包炎的发生率最高,心肌炎、冠状动脉粥样硬化及瓣膜病变次之^[1]。SLE 心脏受累是导致患者发病和不良预后的主要原因,其临床表现常呈无症状或无典型特征^[1-2]。

Mavrogeni 等^[3]报道了一系列针对 SLE 心血管疾病早期检测的无创性评估方法,包括临床症状、实验室检查、心电图、超声心动图和心脏磁共振 (cardiac magnetic resonance, CMR)。临床症状、实验室检查及心电图均只能间接提示心脏受累。经胸超声心动图

最常用,对评估瓣膜病变及肺动脉高压具有优势,但局限于声窗小和空间分辨力低等。CMR 检查具有多序列和多参数成像的特点,可“一站式”评估心脏形态和功能、心肌组织水肿和纤维化,对 SLE 心脏受累评价具有重要价值。现对 CMR 在 SLE 心脏受累评估中的研究进展进行综述。

1 SLE 心脏受累的发病机制

SLE 心脏受累的发病机制是以一系列复杂的全身和局部自身免疫过程为特征,其病理基础包括免疫复合物沉积在血管壁和血管周围组织、补体系统激活及炎性细胞浸润,引起炎症反应及血管异常^[1-2,4]。中小血管的管壁炎症、坏死或继发血栓形成可导致局部组织缺血和功能障碍。心脏受累可表现为心包炎、心肌炎、心肌病、冠状动脉粥样硬化、心肌梗死、瓣膜病变

基金项目:四川省科技厅科技重点研发项目(2021YFS0142);国家自然科学基金资助项目(81601462);四川大学华西医院学科卓越发展 1·3·5 工程项目(ZYGD18013)

通信作者:彭礼清, E-mail: pengliqing@wchscu.cn

及 Libman-Sacks 心内膜炎等^[1-2]。无症状的弥漫性心肌炎症、心肌纤维化、冠状动脉病变及微血管功能障碍已在 SLE 患者心脏受累的早期表现中报道^[5-8]。此外,治疗药物(如皮质类固醇和抗疟疾药物)的不良反应、心血管疾病传统危险因素(如高血压和高脂血症)以及合并症(如肺动脉高压、狼疮肾炎及抗磷脂抗体综合征等)也可促进 SLE 心脏病变的发生和发展^[2]。

2 CMR 序列及应用

近年来,SLE 心脏受累的 CMR 评价主要采用以下序列:稳态自由进动(steady-state free precession, SSFP)成像序列、T2 加权成像(T2-weighted imaging, T2WI)、心肌灌注、早期钆增强(early gadolinium enhancement, EGE)、心肌延迟强化(late gadolinium enhancement, LGE)、T1 mapping 及 T2 mapping 序列,现对各序列的应用价值进行综述。

2.1 SSFP 成像序列

SSFP 成像序列又称电影序列,常采集左室长轴二腔心、四腔心、左室流出道及从二尖瓣口至心尖覆盖整个左室的零间隔相互平行的 8~12 个短轴动态电影图像等。运用后处理软件勾画短轴位电影图像上的心肌轮廓后,依据辛普森法则(Simpson's rule)计算心室容积,可得到心室舒张末期/收缩末期容积、射血分数及每搏输出量等心功能参数。CMR 特征追踪技术和组织追踪技术均基于电影序列进行应变评估^[9]。特征追踪技术类似于超声斑点追踪技术,追踪心内膜和心外膜的特征以获得心肌形变;而组织追踪技术采用“中面曲线坐标系”和追踪在电影序列上软件生成的心肌节点在整个心动周期的运动以计算应变^[9]。心肌应变是指心肌节段从初始长度(L_0 ,通常在舒张末期)变化到最大长度(L ,通常在收缩末期)的形变程度,并用百分数表示。公式为应变 $= (L-L_0)/L_0$,应变值的正负分别表示心肌组织的伸长/增厚和缩短/变薄。应变率为单位时间内的应变,表示心肌形变的速度。常用参数包括径向、周向和纵向三个方向的应变及应变率,可反映整体或节段性的心肌舒缩功能改变^[10]。

近几年,关于 SLE 患者心肌应变的研究发现如下所述:(1)左室心肌应变比左室射血分数及容积指标更能敏感地检测出 SLE 患者的亚临床左室收缩功能障碍,尤其是左室整体纵向应变^[11-12]。(2)SLE 患者的双心室的周向、纵向的应变及应变率之间存在轻中度相关性(r 为 0.413~0.527,所有 P 值均 <0.05)^[13]。(3)SLE 患者的右心室结构和功能改变可能出现在左心室功能减退之前^[12,14]。左心室周向、纵向应变与右室射血分数降低之间存在相关性($\beta=0.338$ 和 0.465,

$P<0.05$)^[13]。(4)Wu 等^[13]经研究结果推测在右室射血分数明显降低之前,右心室纵向应变可能已逐渐受到肺动脉收缩压升高的影响而改变。然而,部分 SLE 研究排除肺动脉高压、冠状动脉病变患者后,发现中小动脉受累或多发性血栓性微血管病变也可导致心肌病变,故认为右心室重塑可能是疾病进展的结果,而不是肺动脉高压所致^[12,14]。

2.2 EGE 和 LGE

CMR 增强扫描时,静脉团注细胞外对比剂钆喷酸葡胺,1~5 min 后行 EGE 扫描,10~15 min 后行 LGE 扫描。心肌早期强化是反映炎症介导的局部血管舒张、血流增加和毛细血管渗漏现象,评价指标为心肌的信号增强强度和整体相对增强(global relative enhancement, gRE)或称 EGEr (EGE ratio)。信号增强强度 $= (\text{增强后的信号值}-\text{增强前的信号值})/\text{增强前的信号值}$,gRE=心肌的信号增强强度/同层面骨骼肌的信号增强强度,以背阔肌作为骨骼肌参照标准。常用心肌的信号增强强度 $\geq 45\%$ 、gRE 值或 EGEr ≥ 4.0 作为心肌病变的阈值^[15]。SLE 患者已证实存在 EGEr 升高,提示心肌炎^[15]。然而,EGE 评价是基于骨骼肌信号正常的假设,在系统性疾病(如 SLE)中可能存在轻度的骨骼肌炎,故 EGE 评价可能不可靠。2018 年 JACC 主刊发表了更新的 CMR 诊断心肌炎的路易斯湖标准,取消了 EGE 指标,建议基于 T2(T2 mapping 或 T2WI)的心肌水肿和 T1[T1 mapping、心肌细胞外容积分数(extracellular volume, ECV)及 LGE]的心肌损伤两个标准均为阳性即可诊断急性心肌炎,一个标准为阳性时可一定程度上支持急性心肌炎的诊断^[16]。

LGE 可反映心肌坏死、心肌纤维化或瘢痕,尤其是局灶性的病变。通过后处理软件可定位 LGE 分布及定量 LGE 大小,有助于评估患者疾病风险、预后及指导治疗策略^[17]。LGE 定量是每个短轴层面上的 LGE 阳性面积相加的总和,根据扫描层厚分离、转化为心肌质量后,表示为占左心室总心肌质量的百分比。LGE 阳性常定义为大于远端正常心肌平均信号强度的 2 倍标准差或以上^[17]。研究表明,SLE 患者心肌 LGE 阳性的发生率并不高,多见于有心血管症状的患者^[17]。Mavrogeni 等^[18]对有心脏临床表现而超声心动图检查正常的 SLE 患者行 CMR-LGE 成像,发现 LGE 分布模式可呈弥漫性心内膜下、心肌中层/心外膜下而与冠状动脉分布不一致、心内膜下/透壁型并与冠状动脉分布一致,分别由血管炎、心肌炎和心肌梗死引起。多篇研究报道 SLE 的心肌 LGE 常发生在心肌中层或呈弥漫性分布,提示导致 SLE 心肌纤维化的关键因素不是缺血,而是非缺血性的心肌炎^[5,13,19]。

Wu 等^[13]研究中的部分 SLE 患者存在右心室插入点的线状或斑片状 LGE。Seneviratne 等^[19]研究认为大面积的 LGE(即>15%)与心室舒张功能障碍和运动能力受损有关,与既往超声研究报道 SLE 患者存在心脏亚临床舒张功能障碍的结论一致。此外,该研究发现 LGE 与 SLE 病程及疾病严重程度无关^[19]。

多项研究表明,当 SLE 患者存在心内膜下或透壁性的 LGE 时,与冠状动脉炎和冠状动脉粥样硬化缺血性心肌病相关^[19-21]。Varma 等^[6]也通过冠状动脉壁钆增强 CMR 观察近端冠状动脉节段壁内钆造影剂摄取,发现 SLE 患者较普遍存在冠状动脉壁内弥漫性强化,代表了 SLE 的亚临床冠状动脉炎及混合斑块或钙化斑块的存在。该学者认为冠状动脉壁强化可能为 SLE 患者的血管壁损伤和重构的一种新型直接标志物。

此外,SLE 心包炎常表现为心包少量积液或心包增厚^[1]。多个研究发现 SLE 患者的 CMR 检查可表现为心包增厚并 LGE 阳性,反映了活动性心包炎症^[11,17,22]。

2.3 T1 mapping

T1 mapping 又称纵向弛豫时间定量成像技术,可直接量化图像中心肌每个组织体素的纵向磁化恢复的时间常数(自旋-晶格弛豫),即 T1 值。目前 T1 mapping 扫描多应用经典的改良 look-locker 反转恢复序列,其主要评价参数包括心肌初始 T1 值、增强后 T1 值和 ECV,在评估心肌水肿、缺血和纤维化方面具有重要价值^[23]。心肌增强后 T1 值可受对比剂给药剂量、增强延迟时间、磁场强度、肾功能及贫血等多种因素影响,稳定性和重复性较差。ECV 是指细胞外间质容积占整个心肌容积的百分比,公式为 $\Delta R_1 = 1/\text{增强后的 T1 值} - 1/\text{初始 T1 值}$, $ECV = \Delta R_{1\text{心肌}} / \Delta R_{1\text{血液}} \times (1 - \text{血细胞比容值})$,以百分数表示^[23]。ECV 相对稳定,不易受磁场强度、成像序列的影响,与组织学胶原染色证实的替代纤维化量密切相关,可用于弥漫性心肌纤维化的定量评估^[5,24]。T1 mapping 对心肌炎诊断的敏感度优于 T2WI 和 LGE,可根据 T1 值升高程度区分心肌炎的急性期和慢性期^[25]。

Puntmann 等^[5]研究发现 SLE 患者的 3.0 T CMR 初始 T1 值和 ECV 值较健康人群明显增加,而增强后 T1 值明显降低。Guo 等^[14]的三中心前瞻性研究(初诊未治疗的无心脏症状 SLE 患者、长病程的 SLE 患者和健康志愿者)发现心肌初始 T1 和 ECV 值可反映心室的形态、整体功能和应变仍在正常范围内时的异常心肌组织特征,优于目前临床上风湿病相关的和心脏损伤的实验室指标(如自身抗体和心肌酶)。目前,T1 mapping 参数(初始 T1 值和 ECV)已被证实可检测

SLE 亚临床心肌损害,与疾病活动性和病程无相关性^[5,14]。心肌初始 T1 值与其他 CMR 参数如心功能、心肌灌注和 LGE 相比,与 SLE 临床诊断的一致性最强^[5]。另外,Wu 等^[8]报道 SLE 患者的心肌 ECV 和无对比剂弥散加权 CMR 序列的表观扩散系数相关性强($R^2 > 0.62, P < 0.01$)。故当 SLE 患者合并狼疮肾炎和肾功能不全,不能进行增强扫描时,表观扩散系数可替代 ECV 进行心肌纤维化的评估和量化^[8]。

2.4 T2 mapping 及 T2WI

T2 mapping 又称为横向弛豫时间定量成像技术,可精确定量横向磁化衰减的时间常数(自旋-自旋弛豫),即 T2 值。心肌水肿或炎症可使 T2 值增加,反映急性的心肌损伤。目前专家推荐的 T2 mapping 扫描序列为平衡式 SSFP 和梯度回波脉冲序列^[23]。以往关于 SLE 心肌炎的 MRI 报道主要集中在 T2WI 图像上的心肌与同层面骨骼肌的 T2 信号强度比值,称为 T2 水肿比,常以比值>2 作为心肌水肿的阈值。T2 信号强度升高程度与疾病活动性呈正相关,经治疗后可恢复正常^[15]。然而,T2 水肿比与 EGE 同样基于骨骼肌信号正常的假设,故可能不适用于 SLE 这类全身性炎症疾病^[7]。T2WI 评估的其他局限性,如主观性评估、心律失常时的心肌伪影及心室腔内缓慢/停滞血流的高信号易干扰心肌信号。

目前,无症状心肌水肿已被证实在大多数结缔组织病患者中普遍存在^[26]。Zhang 等^[7]研究发现心功能正常、狼疮活动分级低的无症状 SLE 患者与对照组相比,心肌 T2 值增加且差异具有统计学意义,而 T2 水肿比值无明显异常。因此,SLE 患者可能存在亚临床的弥漫性心肌水肿和炎症,T2 mapping 的敏感性比 T2WI 高。在 Winau 等^[27]的研究中,无心脏症状的 SLE 患者的高敏肌钙蛋白水平升高和弥漫性心肌纤维化(T1 定量评估)、心肌炎症(T2 定量评估)、主动脉僵硬(中心动脉脉搏波传导速度评估)、心室僵硬(超声心动图的 E/e' 指标评估)之间有很强的预测关系,其中心肌 T2 值的预测性最强,故心肌炎症/水肿引起的间质性重构是 SLE 心脏受累的主要机制。另外,Hinojar 等^[28]通过 SLE 患者治疗前后的 T1 mapping 和 T2 mapping 图像分析发现,初始 T1 和 T2 值是抗炎治疗反应的重要预测因子,抗炎方案的制定是维持炎症平稳的关键。未来研究确定初始 T1 和 T2 值的临床阈值有利于指导 SLE 患者早期治疗、治疗方案及剂量调整。

2.5 心肌灌注序列

CMR 首过灌注成像技术是通过静脉注射对比剂随血流迅速分布到心肌组织,根据心肌灌注信号的强

弱来反映心肌血供情况,以评价微循环功能及心肌活性,可对静息及负荷状态下分别进行成像评价。负荷心肌灌注成像技术通过运动或腺苷等药物诱导心肌血管扩张以增加心肌血流量,再行静脉注射对比剂以观察心肌灌注,提高了心肌缺血的检出率,可评价血管的舒缩功能及冠状动脉病变的严重程度。评价指标常用心肌灌注储备指数,计算方法为负荷和静息时的灌注曲线最大上升斜率之比^[29]。

部分 SLE 患者有心肌缺血的症状和体征,其冠心病、冠状动脉炎及冠状动脉微血管功能障碍的发病率普遍升高^[30]。Ishimori 等^[29]发现有心绞痛症状但无阻塞性冠状动脉疾病的 SLE 患者较普遍(发生率为 44%),存在心内膜下环状灌注缺损,提示是冠状动脉微血管功能障碍引起心肌缺血。该研究也证实患有 SLE 是心肌灌注储备指数异常的重要预测因子。Kobayashi 等^[22]通过联合心肌负荷灌注和 LGE 技术评价 SLE 患者,证实了心肌微血管损伤的高患病率。该研究提出不符合冠状动脉分布的非节段性灌注缺损提示微血管损伤,若伴 LGE 阳性,则提示合并心肌炎/纤维化;而符合冠状动脉的节段性灌注缺损提示冠状动脉受损,若伴 LGE 阳性,则提示心肌梗死。此外,研究报道 SLE 患者中是否存在负荷灌注缺损与病程、有无临床症状无相关性^[31]。

3 CMR 参数间的相关性

既往研究表明,SLE 患者的双心室的心肌应变指标随心肌 LGE 的出现而降低,LGE 可能是引起心肌应变改变的病理基础^[12,14]。部分研究也表明左室整体纵向应变可能是 SLE 心肌 LGE 发生的预测指标^[12,32],Wu 等^[13]研究发现左室 ECV 升高提示的弥漫性左心室心肌纤维化不仅与左心室收缩功能(环向、纵向应变及应变率)受损有关,还与右心室周向收缩功能(周向应变)受损有关。

4 结语

综上所述,CMR 可检测 SLE 亚临床心肌病变,有望促使临床尽早开始心脏保护治疗。CMR 可全面评价心肌微循环功能、心肌炎症、心肌纤维化、心脏功能和心包炎改变,对 SLE 患者心脏受累的诊断、临床治疗的指导和监测具有重要价值。

参 考 文 献

[1] Tincani A, Rebaioli CB, Taglietti M, et al. Heart involvement in systemic lupus erythematosus, anti-phospholipid syndrome and neonatal lupus [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2006, 45(suppl 4):iv8-iv13.

[2] Doria A, Iaccarino L, Sarzi-Puttini P, et al. Cardiac involvement in systemic lupus erythematosus [J]. *Lupus*, 2005, 14(9):683-686.

[3] Mavrogeni S, Koutsogeorgopoulou L, Dimitroulas T, et al. Complementary role of cardiovascular imaging and laboratory indices in early detection of cardiovascular

disease in systemic lupus erythematosus [J]. *Lupus*, 2017, 26(3):227-236.

- [4] Knockaert DC. Cardiac involvement in systemic inflammatory diseases [J]. *Eur Heart J*, 2007, 28(15):1797-1804.
- [5] Puntmann VO, D'Cruz D, Smith Z, et al. Native myocardial T1 mapping by cardiovascular magnetic resonance imaging in subclinical cardiomyopathy in patients with systemic lupus erythematosus [J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2013, 6(2):295-301.
- [6] Varma N, Hinojar R, D'Cruz D, et al. Coronary vessel wall contrast enhancement imaging as a potential direct marker of coronary involvement: integration of findings from CAD and SLE patients [J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2014, 7(8):762-770.
- [7] Zhang Y, Corona-Villalobos CP, Kiani AN, et al. Myocardial T2 mapping by cardiovascular magnetic resonance reveals subclinical myocardial inflammation in patients with systemic lupus erythematosus [J]. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2015, 31(2):389-397.
- [8] Wu R, An DA, Hu J, et al. The apparent diffusion coefficient is strongly correlated with extracellular volume, a measure of myocardial fibrosis, and subclinical cardiomyopathy in patients with systemic lupus erythematosus [J]. *Acta Radiol*, 2018, 59(3):287-295.
- [9] Nazir SA, Shetye AM, Khan JN, et al. Inter-study repeatability of circumferential strain and diastolic strain rate by CMR tagging, feature tracking and tissue tracking in ST-segment elevation myocardial infarction [J]. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2020, 36(6):1133-1146.
- [10] Scatteia A, Baritussio A, Bucciarelli-Ducci C. Strain imaging using cardiac magnetic resonance [J]. *Heart Fail Rev*, 2017, 22(4):465-476.
- [11] Smiseth OA, Torp H, Opdahl A, et al. Myocardial strain imaging: how useful is it in clinical decision making? [J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(15):1196-1207.
- [12] 沈佳燕, 冯泽豪, 武睿, 等. 系统性红斑狼疮心肌应变与心肌延迟强化的相关性 [J]. *中国医学影像学杂志*, 2019, 27(5):321-327.
- [13] Wu R, Shi RY, An DAL, et al. Biventricular tissue tracking demonstrating associations between left ventricular myocardial extracellular volume, pulmonary artery pressure, and reduced right ventricular ejection fraction in patients with systemic lupus erythematosus using cardiovascular MRI [J]. *Clin Radiol*, 2020, 75(3):237.e17-237.e25.
- [14] Guo Q, Wu LM, Wang Z, et al. Early detection of silent myocardial impairment in drug-naive patients with new-onset systemic lupus erythematosus: a three-center prospective study [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2018, 70(12):2014-2024.
- [15] Lagan J, Schmitt M, Miller CA. Clinical applications of multi-parametric CMR in myocarditis and systemic inflammatory diseases [J]. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2018, 34(1):35-54.
- [16] Ferreira VM, Schulz-Menger J, Holmvang G, et al. Cardiovascular magnetic resonance in nonischemic myocardial inflammation: expert recommendations [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 72(24):3158-3176.
- [17] Mavrogeni S, Bratis K, Markussis V, et al. The diagnostic role of cardiac magnetic resonance imaging in detecting myocardial inflammation in systemic lupus erythematosus. Differentiation from viral myocarditis [J]. *Lupus*, 2013, 22(1):34-43.
- [18] Mavrogeni S, Koutsogeorgopoulou L, Markousis-Mavrogenis G, et al. Cardiovascular magnetic resonance detects silent heart disease missed by echocardiography in systemic lupus erythematosus [J]. *Lupus*, 2018, 27(4):564-571.
- [19] Seneviratne MG, Grieve SM, Figtree GA, et al. Prevalence, distribution and clinical correlates of myocardial fibrosis in systemic lupus erythematosus: a cardiac magnetic resonance study [J]. *Lupus*, 2016, 25(6):573-581.
- [20] O'Neill SG, Woldman S, Bailliard F, et al. Cardiac magnetic resonance imaging in patients with systemic lupus erythematosus [J]. *Ann Rheum Dis*, 2009, 68(9):1478-1481.