

心肌纤维化的无创影像诊断进展

倪金荣^{1,2} 雷军强^{1,3}

(1. 兰州大学第一临床医学院, 甘肃 兰州 730000; 2. 兰州大学第一医院心外科, 甘肃 兰州 730000; 3. 兰州大学第一医院放射科, 甘肃 兰州 730000)

【摘要】 心肌纤维化是多种心脏疾病的共同病理特征, 与严重的心血管不良事件以及不良预后密切相关。虽然病理学是公认的诊断心肌纤维化的金标准, 但心肌活检是有创检查, 临床应用局限性很大。心脏影像学技术可为心肌纤维化提供无创的诊断信息, 在心脏疾病的诊断和管理中具有重要的作用。现对临床中可用于无创诊断心肌纤维化的心脏影像技术的优缺点和研究及应用进展做一综述。

【关键词】 心血管疾病; 心肌纤维化; 超声心动图; 心脏磁共振; 诊断

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2021.11.014

Noninvasive Imaging Diagnosis of Myocardial Fibrosis

NI Jinrong^{1,2}, LEI Junqiang^{1,3}

(1. *The First Clinical Medical School of Lanzhou University, Lanzhou 730000, Gansu, China*; 2. *Department of Cardiovascular Surgery, The First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, Gansu, China*; 3. *Department of Radiology, The First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, Gansu, China*)

【Abstract】 Myocardial fibrosis is a common pathological feature of many heart diseases, which is closely related to serious cardiovascular adverse events and poor prognosis. Although the pathology is considered the gold standard in the diagnosis of myocardial fibrosis, myocardial biopsy is an invasive examination, which has great limitations in clinical application. Cardiac imaging technology can provide noninvasive diagnostic information for myocardial fibrosis, which plays an important role in the diagnosis and management of heart diseases. This paper will review the advantages and disadvantages, research and application progress of cardiac imaging technology which can be used for noninvasive diagnosis of myocardial fibrosis.

【Key words】 Cardiovascular disease; Myocardial fibrosis; Echocardiography; Cardiac magnetic resonance; Diagnosis

心肌纤维化 (myocardial fibrosis, MF) 是以心肌的细胞外基质异常增生堆积、胶原成分比例失调、胶原纤维排列紊乱为特征的疾病^[1]。MF 通常导致心室壁硬度增加和心脏重构, 是许多心脏病的常见病理特征和发生心律失常的病理基础^[2], MF 的严重程度与心脏泵衰竭及心脏性猝死率显著相关^[3]。除此之外, 已有大量研究证实 MF 与心脏病患者的预后密切相关^[4-7]。因此, MF 的早期诊断和定量评价在心血管疾病诊疗中具有重要价值。

现阶段, 评估 MF 的金标准依然是心肌病理活检, 但活检属于有创检查, 检查风险大, 难度高, 并且不易被患者接受, 加之有很大的取样误差, 不能准确且全面地量化评价整个心脏的纤维化程度, 诸多的劣势严重限制了它在临床中的应用^[8]。随着成像设备的更

新和影像技术的进步, 心脏的成像方式更加多样化, 例如超声心动图、单光子发射计算机断层成像 (single photon emission computer tomography, SPECT)、正电子发射断层显像 (positron emission tomography, PET)、多排螺旋计算机体层摄影 (multi-detector spiral computer tomography, MDCT) 及心脏磁共振 (cardiac magnetic resonance, CMR), 能检测不同程度的心肌生理或病理改变以及 MF。这些影像学技术在心脏疾病的诊断、治疗及预后评估中发挥了重要作用。现就临床中能用于无创评价 MF 的影像学技术做一全面综述。

1 超声心动图

1.1 心肌的超声背向散射技术

心肌超声背向散射技术可反映心肌组织的细微结构变化, 心肌背向散射积分 (integrated backscatter,

IB)能对心肌的结构特征及功能变化进行定量评价,校准后 IB 值越大,表明 MF 的程度越高^[9-10]。心肌超声背向散射技术还可检测心动周期中的心肌动态刚度变化^[11],可通过观测 IB 参数的动态变化,分析心肌病变类型及严重程度。尽管在广泛的 MF 患者中校准的 IB 和 MF 之间存在一定的相关性,但在纤维化程度较轻的患者中,这种关系尚不清楚^[12]。总体而言,由于超声背向散射技术敏感性不高,重复性欠佳,目前多应用于动物模型实验,尚未被广泛应用于评价 MF 的临床实践中。

1.2 斑点追踪超声心动图

斑点追踪超声心动图 (speckle tracking echocardiography, STE) 是一种超声新技术,通过对心肌回声斑点进行高帧频追踪来运算重建心肌组织实时运动和形变,定性和定量地显示心肌的运动速度、位移、应变、应变率、心脏的旋转角度和速度,STE 参数能评价心肌的整体及节段运动能力及形态改变,比常规超声心动图技术更早地揭示 MF 过程中的功能异常^[13-15]。但 STE 更侧重于功能性指标的评价,对组织学特征的显示有欠缺,因此 STE 技术诊断 MF 的能力并无明显优势^[16]。

2 心肌核素显像

2.1 SPECT

心肌灌注显像是临床常用的心肌核素显像方法。大量研究表明,SPECT 心肌灌注成像可用于评估已知或疑似冠心病的患者,不可逆的灌注缺陷是 MF 的间接标志^[17-18]。分子影像学显示胶原蛋白的形成特异性较高,avβ3 整合蛋白由活化的心肌成纤维细胞和内皮细胞表达,代表心肌梗死后血管生成和瘢痕形成的靶标,用^{99m}Tc 标记的 Cy5.5-RGD 成像肽与此类靶标结合以评估心肌重构^[19]。Verjans 等^[20]研究表明,心肌梗死后 12 周,放射性标记的血管紧张素 II 受体阻滞剂的摄取增加证明了成纤维细胞的增殖活性。

2.2 PET

灌注组织指数已被用作 MF 的间接标志物,研究显示该指数的降低与缺血性心脏病 CMR 估计的纤维化程度相关^[21]。此外,可灌注的组织指数在晚期扩张型心肌病的患者中降低,表明可能存在间质纤维化^[22]。^[18F]-氟代脱氧葡萄糖摄取明显减少或缺乏也可表明组织纤维化^[23]。分子 PET 可能会评估纤维化形成的潜在机制,但当前此技术仍处于实验阶段,需在临床研究中进一步验证。

3 MDCT

MDCT 扫描时间短,图像清晰,空间分辨率高,不受体内金属植入物影响,在心脏疾病患者中有独特优

势。基于 MDCT 的细胞外容积 (extracellular volume, ECV) 也能评价心肌的组织特性,与 CMR 及病理结果具有良好的相关性^[24]。由于对比度分辨率低,使用 MDCT 检测心肌组织弥漫性异常要比评估局部瘢痕更具挑战性。一项针对心力衰竭患者和健康个体的研究发现,通过 CMR 和 MDCT 获得的 ECV 之间相关性较好,但只能较可靠地分析心肌的前壁和前外侧壁^[25]。另一项针对主动脉瓣狭窄患者的研究也表明,用平衡 CT 技术测量的 ECV 和用平衡 CMR 测量的 ECV 以及 MF 的组织学定量有很好的相关性^[26]。另外,MDCT 还被用来研究肥厚型心肌病患者心肌的组织特征改变,再次证实 MDCT 可以检测 MF,且可作为有 CMR 禁忌的患者心肌成像的影像手段^[27]。

4 CMR

CMR 不仅可清晰地显示心脏的解剖结构,准确地评估心脏功能,在无创评价心肌组织表征方面也出色,其多参数能力在系统性心脏检查中优于其他成像方式。

4.1 心肌延迟强化

结合钆造影剂的 CMR 心肌延迟强化 (late gadolinium enhancement, LGE) 技术可评价心肌灌注和心肌活性,无创检测 MF 的结果与心肌组织学诊断有较高的一致性,是现阶段 MF 诊断的影像学金标准。正常的心肌细胞排列很紧密,细胞外基质占较小比例,MF 时心肌细胞被纤维瘢痕替代,引起胶原纤维细胞外基质增多,导致对比剂区域性浓度升高,信号相对增强。目前,LGE 已被广泛应用于心肌梗死后心肌瘢痕组织和 MF 的检测。Kim 等^[28]的一项国际性随机双盲多中心临床研究表明,LGE 对急性心肌梗死后的 MF 诊断敏感度为 99%,对慢性心肌梗死后的 MF 诊断敏感度为 94%。也有研究证实,CMR-LGE 可检测心肌梗死后早期的微小梗死灶,其敏感度高于 SPECT,具有更高的诊断价值^[29]。

LGE 成像虽然在检测局灶性 MF 方面功能强大,但在检测弥漫性 MF 方面还存在局限性。因为 LGE 需指定正常心肌作为对照,而在弥漫性 MF 中,无法对受累和未受累的心肌组织进行区别。除此之外,钆对比剂可导致过敏及肾损伤等不良反应,且心脏检查对患者、设备及操作人员要求都较高,心脏植入物也是检查禁忌证,限制了 CMR-LGE 的临床应用。

4.2 CMR-T1 mapping

T1 mapping 技术不仅可识别和量化评价局灶 MF,还可对弥漫性 MF 进行量化^[30]。初始 T1 mapping 可通过直接扫描获得,由于每种组织类型在特定场强下均具有正常 T1 弛豫时间的特征范围,偏离该范围可

能表示疾病或生理变化^[31]。T1 弛豫时间因组织中游离水含量增加而延长,纤维化和 ECV 扩张区域的特点是积水,这通常会延长初始 T1 值^[32]。根据初始 T1 值的变化可判断心肌的病理改变,通常在急性冠状动脉综合征、心肌梗死、心肌炎、心脏淀粉样变和弥漫性 MF 的患者中,表现为初始 T1 值增大^[33],而在肺铁末沉着病和法布里病患者中表现为初始 T1 值减小^[34]。初始 T1 mapping 的优点是无需对比剂,因此在肾功能较差的患者中很有优势。

增强的 T1 mapping 是在注入钆对比剂后进行扫描所获得的组织 T1 值构成的像素图。MF 患者因纤维化组织中毛细血管密度降低和细胞外基质增加,表现为注射钆对比剂后延迟排出。浓集的钆对比剂使质子的弛豫速度加快,使 T1 缩短,表现为 LGE 像的高信号。ECV 是细胞外基质的容积占整个心肌组织容积的百分比,是对细胞外的钆对比剂的量化评价。结合初始 T1 值和增强后 T1 值可计算 ECV,计算公式为:

$$ECV = (1 - \text{血细胞比容}) \frac{\text{心肌增强 } T_1 - \text{心肌初始 } T_1}{\text{血液增强 } T_1 - \text{血液初始 } T_1}$$

ECV 值可直接反映心肌组织重构的程度,定量评价局灶性和弥漫性 MF^[35]。

Coelho-Filho 等^[36]通过动物模型实验表明,T1 mapping 和 ECV 定量与组织病理学上的胶原蛋白体积分数和弥散性 MF 有良好的相关性。在临床应用方面,多项队列研究也证实了 T1 mapping 和 ECV 在多种心脏疾病中对 MF 的临床诊断价值^[37-39]。虽然 T1 mapping 和 ECV 在诊断 MF 及评估患者预后方面优于 LGE^[40],但需注意的是,T1 和 ECV 的测量与年龄和性别有关。除此之外,升高的 T1 值或 ECV 值不一定能反映弥漫性 MF 的发展,因此必须在排除混杂因素后进行解释,且要使用年龄和性别匹配的对照^[41]。T1 mapping 虽然是现阶段心肌成像研究的前沿,但缺少国际统一的技术规范,磁场强度、扫描序列和后处理方法等不同导致 T1 值及 ECV 值的误差严重限制了这项新技术在临床中的应用。针对这些问题,国际多中心 CMR 研究(NCT02407197 和 NCT03749343)已在进行中,以期能获得大量数据,对 T1 mapping 技术规范。

综上所述,能用于 MF 诊断及定量评价的无创影像学技术较多,但各有优缺点,总体而言,CMR 在心肌影像评价中最有优势。随着影像技术的逐步更新,无创影像学参数将在疾病诊断、治疗决策及预后判断等方面发挥重要作用。未来先进的心脏影像技术有望成为风险分层和个体化医学的重要组成部分,针对不

同的需求精确地选择适当的影像手段以及综合判断,才能为临床提供更多的有价值信息。

参 考 文 献

- [1] Daniels A, van Bilsen M, Goldschmeding R, et al. Connective tissue growth factor and cardiac fibrosis[J]. *Acta Physiol (Oxf)*, 2009, 195(3):321-338.
- [2] von Lueder TG, Wang BH, Kompa AR, et al. Angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 attenuates cardiac remodeling and dysfunction after myocardial infarction by reducing cardiac fibrosis and hypertrophy[J]. *Circ Heart Fail*, 2015, 8(1):71-78.
- [3] Weber KT, Brilla CG. Pathological hypertrophy and cardiac interstitium. Fibrosis and renin-angiotensin-aldosterone system[J]. *Circulation*, 1991, 83(6):1849-1865.
- [4] Ambale-Venkatesh B, Lima JA. Cardiac MRI: a central prognostic tool in myocardial fibrosis[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2015, 12(1):18-29.
- [5] Raina S, Lensing SY, Nairouz RS, et al. Prognostic value of late gadolinium enhancement CMR in systemic amyloidosis[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2016, 9(11):1267-1277.
- [6] Becker MAJ, Cornel JH, van de Ven PM, et al. The prognostic value of late gadolinium-enhanced cardiac magnetic resonance imaging in nonischemic dilated cardiomyopathy: a review and meta-analysis[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2018, 11(9):1274-1284.
- [7] Podlesnikar T, Delgado V, Bax JJ. Cardiovascular magnetic resonance imaging to assess myocardial fibrosis in valvular heart disease[J]. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2018, 34(1):97-112.
- [8] Mewton N, Liu CY, Croisille P, et al. Assessment of myocardial fibrosis with cardiovascular magnetic resonance[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 57(8):891-903.
- [9] Picano E, Pelosi G, Marzilli M, et al. In vivo quantitative ultrasonic evaluation of myocardial fibrosis in humans[J]. *Circulation*, 1990, 81(1):58-64.
- [10] 刘海利, 孙娟, 钱汝平, 等. 超声背向散射积分量化犬心肌缺血再灌注致心肌纤维化程度的研究[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2015, 23(3):243-248.
- [11] Vejdani-Jahromi M, Freedman J, Kim YJ, et al. Assessment of diastolic function using ultrasound elastography[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2018, 44(3):551-561.
- [12] Prior DL, Somaratne JB, Jenkins AJ, et al. Calibrated integrated backscatter and myocardial fibrosis in patients undergoing cardiac surgery[J]. *Open Heart*, 2015, 2(1):e000278.
- [13] Dent CL, Scott MJ, Wickline SA, et al. High-frequency ultrasound for quantitative characterization of myocardial edema[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2000, 26(3):375-384.
- [14] Jellis C, Martin J, Narula J, et al. Assessment of nonischemic myocardial fibrosis[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 56(2):89-97.
- [15] Slimani A, Melchior J, de Meester C, et al. Relative contribution of afterload and interstitial fibrosis to myocardial function in severe aortic stenosis[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2020, 13(2 Pt 2):589-600.
- [16] Karamitsos TD, Arvanitaki A, Karvounis H, et al. Myocardial tissue characterization and fibrosis by imaging[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2020, 13(5):1221-1234.
- [17] Wu KC, Zerhouni EA, Judd RM, et al. Prognostic significance of microvascular obstruction by magnetic resonance imaging in patients with acute myocardial infarction[J]. *Circulation*, 1998, 97(8):765-772.
- [18] Beller GA, Heede RC. SPECT imaging for detecting coronary artery disease and determining prognosis by noninvasive assessment of myocardial perfusion and myocardial viability[J]. *J Cardiovasc Transl Res*, 2011, 4(4):416-424.
- [19] van den Borne SW, Isobe S, Verjans JW, et al. Molecular imaging of interstitial alterations in remodeling myocardium after myocardial infarction[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 52(24):2017-2028.

- [20] Verjans JW, Lovhaug D, Narula N, et al. Noninvasive imaging of angiotensin receptors after myocardial infarction [J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2008, 1(3):354-362.
- [21] Knaapen P, Bondarenko O, Beek AM, et al. Impact of scar on water-perfusible tissue index in chronic ischemic heart disease: evaluation with PET and contrast-enhanced MRI [J]. *Mol Imaging Biol*, 2006, 8(4):245-251.
- [22] Knaapen P, Götte MJ, Paulus WJ, et al. Does myocardial fibrosis hinder contractile function and perfusion in idiopathic dilated cardiomyopathy? PET and MR imaging study [J]. *Radiology*, 2006, 240(2):380-388.
- [23] Saraste A, Knuuti J. PET imaging in heart failure: the role of new tracers [J]. *Heart Fail Rev*, 2017, 22(4):501-511.
- [24] Takaoka H, Funabashi N, Uehara M, et al. Diagnostic accuracy of CT for the detection of left ventricular myocardial fibrosis in various myocardial diseases [J]. *Int J Cardiol*, 2017, 228:375-379.
- [25] Nacif MS, Kawel N, Lee JJ, et al. Interstitial myocardial fibrosis assessed as extracellular volume fraction with low-radiation-dose cardiac CT [J]. *Radiology*, 2012, 264(3):876-883.
- [26] Bandula S, White SK, Flett AS, et al. Measurement of myocardial extracellular volume fraction by using equilibrium contrast-enhanced CT: validation against histologic findings [J]. *Radiology*, 2013, 269(2):396-403.
- [27] Langer C, Lutz M, Eden M, et al. Hypertrophic cardiomyopathy in cardiac CT: a validation study on the detection of intramyocardial fibrosis in consecutive patients [J]. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2014, 30(3):659-667.
- [28] Kim RJ, Albert TS, Wible JH, et al. Performance of delayed-enhancement magnetic resonance imaging with gadoversetamide contrast for the detection and assessment of myocardial infarction: an international, multicenter, double-blinded, randomized trial [J]. *Circulation*, 2008, 117(5):629-637.
- [29] Ibrahim T, Bülow HP, Hackl T, et al. Diagnostic value of contrast-enhanced magnetic resonance imaging and single-photon emission computed tomography for detection of myocardial necrosis early after acute myocardial infarction [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 49(2):208-216.
- [30] Everett RJ, Stirrat CG, Semple SI, et al. Assessment of myocardial fibrosis with T1 mapping MRI [J]. *Clin Radiol*, 2016, 71(8):768-778.
- [31] Liu A, Wijesurendra RS, Francis JM, et al. Adenosine stress and rest T1 mapping can differentiate between ischemic, infarcted, remote, and normal myocardium without the need for gadolinium contrast agents [J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2016, 9(1):27-36.
- [32] Dall'armellina E, Ferreira VM, Kharbanda RK, et al. Diagnostic value of pre-contrast T1 mapping in acute and chronic myocardial infarction [J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2013, 6(6):739-742.
- [33] 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.
- [34] Sado DM, White SK, Piechnik SK, et al. Identification and assessment of Anderson-Fabry disease by cardiovascular magnetic resonance noncontrast myocardial T1 mapping [J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2013, 6(3):392-398.
- [35] Sado DM, Flett AS, Banypersad SM, et al. Cardiovascular magnetic resonance measurement of myocardial extracellular volume in health and disease [J]. *Heart*, 2012, 98(19):1436-1441.
- [36] Coelho-Filho OR, Shah RV, Mitchell R, et al. Quantification of cardiomyocyte hypertrophy by cardiac magnetic resonance: implications for early cardiac remodeling [J]. *Circulation*, 2013, 128(11):1225-1233.
- [37] Kammerlander AA, Marzluft BA, Zotter-Tufaro C, et al. T1 mapping by CMR imaging: from histological validation to clinical implication [J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2016, 9(1):14-23.
- [38] Ide S, Riesenkampff E, Chiasson DA, et al. Histological validation of cardiovascular magnetic resonance T1 mapping markers of myocardial fibrosis in paediatric heart transplant recipients [J]. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2017, 19(1):10.
- [39] de Meester de Ravenstein C, Bouzin C, Lazam S, et al. Histological Validation of measurement of diffuse interstitial myocardial fibrosis by myocardial extravascular volume fraction from Modified Look-Locker imaging (MOLLI) T1 mapping at 3 T [J]. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2015, 17(1):48.
- [40] Kidambi A, Motwani M, Uddin A, et al. Myocardial extracellular volume estimation by CMR predicts functional recovery following acute MI [J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2017, 10(9):989-999.
- [41] Liu CY, Liu YC, Wu C, et al. Evaluation of age-related interstitial myocardial fibrosis with cardiac magnetic resonance contrast-enhanced T1 mapping: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62(14):1280-1287.

收稿日期:2021-03-15

欢迎投稿 · 欢迎订阅