

心脏磁共振在心脏淀粉样变性中的应用进展

侯为洁 龚艳君

(北京大学第一医院心内科, 北京 100034)

【摘要】 心脏淀粉样变性(CA)是指大量淀粉样纤维沉积于心肌细胞外间质,影响心脏结构与功能的一种严重疾病,随着病程进展,最终发展为严重的难治性心力衰竭。CA 发病率低,目前诊断不足,且与肥厚型心肌病、高血压心脏病、主动脉瓣狭窄等引起心肌肥厚的疾病难以鉴别。心脏磁共振具有无创、软组织分辨率高、无电离辐射等优势,其中心肌延迟强化、T1 mapping、细胞外间质容积、T2 mapping、心脏磁共振特征跟踪以及弥散张量成像在 CA 的临床诊断、疾病分层和预后评估中有重要作用。现就心脏磁共振在 CA 中的应用进展做一综述。

【关键词】 心脏磁共振;心脏淀粉样变性;心肌延迟强化;Native T1;细胞外间质容积;T2 mapping;心脏磁共振特征跟踪;弥散张量成像

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2023.09.007

Application of Cardiac Magnetic Resonance in Cardiac Amyloidosis

HOU Weijie, GONG Yanjun

(Department of Cardiology, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China)

【Abstract】 Cardiac amyloidosis(CA) is a serious disease in which a large number of amyloid fibers are deposited in the extracellular matrix of the myocardium, affecting the structure and function of the heart. With the progression of the disease, it eventually develops into severe refractory heart failure. The incidence rate of CA is low. At present, the diagnosis is insufficient, and it is difficult to distinguish CA from hypertrophic cardiomyopathy, hypertensive heart disease, aortic valve stenosis and other diseases that cause cardiac hypertrophy. Because of its non-invasive, high soft tissue resolution, non-radiation and other advantages, cardiac magnetic resonance such as late gadolinium enhancement, T1 mapping, extracellular volume, T2 mapping, cardiac magnetic resonance feature tracking and diffusion tensor imaging play an important role in the clinical diagnosis, disease stratification and prognosis evaluation of CA. This article will review the application progress of cardiac magnetic resonance in CA.

【Key words】 Cardiac magnetic resonance; Cardiac amyloidosis; Late gadolinium enhancement; Native T1; Extracellular volume; T2 mapping; Cardiac magnetic resonance-feature tracking; Diffusion tensor imaging

心脏淀粉样变性(cardiac amyloidosis, CA)是由于错误折叠的蛋白质在心肌间沉积后,出现心脏形态结构改变、收缩及舒张功能障碍,最终导致难治性心力衰竭,是一种限制型心肌病^[1]。CA 临床上常见的两种类型包括免疫球蛋白轻链型淀粉样变性(immunoglobulin light-chain amyloidosis, AL)和甲状腺素转运蛋白型淀粉样变性(transferrin-related amyloidosis, ATTR),后者又根据甲状腺素转运蛋白基因序列不同,分为野生型 ATTR 和遗传型 ATTR^[2-3]。在诊疗过程中,不同分型的 CA 在发病机制、诊断方法、治疗方式及预后上有很大差异。有研究^[4]发现,当 CA 进展到出现心力衰竭症状时,平均生存期 <6 个月,但若能及时诊断和干预可使中位生存期明显延长。因此,CA 的早期诊断和准确分型有利于及时正

确地干预并改善其预后。

目前诊断 CA 的金标准是心内膜活检组织病理检查,但这是一种有创性检查。随着多模态影像技术的发展,超声心动图、心脏磁共振(cardiac magnetic resonance, CMR)和核医学显像在无创评估 CA 方面取得了较大进展。其中,超声心动图方便、实时、经济,主要用于 CA 的初筛。核医学显像是区分 AL 与 ATTR 的重要检测方法,但其存在电离辐射量大且检查费用高的问题,在临床应用中受到一定限制。当前诊断评估 CA 的首选影像学方法是 CMR,因 CMR 具有参数多、软组织分辨率高、无创等优点,并且能评估左右心室及心房的形态学、功能以及心肌组织特征,在 CA 诊断、疾病分型、临床分级和预后评估上发挥重要

的作用。现主要阐述 CMR 在 CA 中应用的研究进展。

1 CMR 在 CA 诊断中的价值

1.1 心肌延迟强化

CA 患者心肌细胞外间隙因大量淀粉样物质沉积导致对比剂在其间停留时间延长,因而在延迟扫描时,信号高于正常的心肌组织,不同 CA 亚型患者可能会出现不同类型的心肌延迟强化(late gadolinium enhancement, LGE)分布模式,最常见表现为透壁型和心内膜下型^[5]。据一项纳入 5 项研究(257 例患者)的荟萃分析^[6]显示, LGE 诊断 CA 的敏感性为 85% (95% CI 77% ~ 91%), 特异性为 92% (95% CI 83% ~ 97%)。多数研究肯定了 LGE 在诊断 CA 中具有重要意义,但由于 LGE 需使用钆对比剂,在肾功能不全患者中的应用受到一定限制。此外,当 LGE 出现改变,表明疾病已处于中晚期, LGE 分布模式异常对早期 CA 患者的提示作用稍弱。

1.2 T1 mapping

心脏的 T1 mapping 技术通过测量 native T1 值,可评估心肌弥漫性病变程度,在 CA 的诊断、鉴别诊断和临床分级方面具有较高的应用价值。在原发性轻链淀粉样变性患者中, native T1 值是反映心肌淀粉样物质负荷的定量指标,在 AL 和 ATTR 中都显著升高。有研究^[7]报道, native T1 值 < 1 036 ms 对 CA 具有 98% 的阴性预测值, native T1 值 > 1 164 ms 的阳性预测值为 98%。

T1 mapping 技术除了能测定 native T1 值外,还能测定细胞外间质容积(extracellular volume, ECV)。native T1 值显示的是来自心肌细胞内和细胞外的复合信号,较难准确地显示心肌细胞外间质受累程度,而 ECV 可通过对比剂的作用特征性显示细胞外的信号,反映心肌细胞外间质占心肌整体体积的百分比,能更好地呈现心肌淀粉样物质浸润的程度^[8]。一项纳入了 16 篇文献的荟萃分析^[9]显示, ECV 在诊断 CA 上显示出较高的准确度 [AUC = 0.96 (0.93 ~ 1.00)], 汇总了各文献的结果, ECV < 27.7% 提示 CA 可能性不大, ECV 为 27.7% ~ 33.4% 表示不确定, ECV > 33.4% 表示 CA, 并根据其将 ECV 划分为定性数据后, ECV 对 CA 具有显著的预后作用 (HR = 4.93, 95% CI 2.64 ~ 9.20)。有研究^[10]发现, 由于 ECV 可量化 LGE 上看不到的心肌 ECV 的变化, ECV 可早于 LGE 或其他 CMR 模式出现变化前在 CA 的早期出现改变, 所以可通过监测 ECV 的增加来识别 CA 早期。

1.3 T2 mapping

T2 mapping 是通过检测 T2 值直接量化心肌炎症和水肿的一种无创性 CMR 技术,常用于评估急性心肌

水肿和估计缺血事件发生后可挽救心肌的数量^[8]。CA 患者存在心肌水肿的情况, 出现心肌 T2 值升高^[11]。

1.4 心脏磁共振特征跟踪

心脏磁共振特征跟踪(cardiac magnetic resonance-feature tracking, CMR-FT)是一项通过检测心肌从舒张末期到收缩末期形变程度,定量测量心肌在纵向、径向和环向的应变情况,在心脏功能学评估上具有较大优势。Dan 据一项基于 ECV、native T1 与左心室纵向应变在 CA 和肥厚型心肌病的诊断性研究^[12]表明, native T1 和 ECV 均优于左心室纵向应变的测量(评估心尖相对保留的存在)。虽然 CMR-FT 所检测的心肌应变值较其他 CMR 技术在诊断 CA 的准确性上并无突出优势,但其可作为一项评估心脏收缩及舒张功能的新技术,提高临床医生对患者病理生理方面的理解。

1.5 弥散张量成像

弥散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)在临床上常用于评估脑缺血,大脑的发育、成熟和退化及弥漫性轴索损伤。有研究^[13]发现 DTI 也可用于 CA 患者心脏微结构的评估, CA 患者的数据参数平均弥散率出现升高而各向异性分数表现降低。该研究对 10 例 CA 患者和 10 例健康对照者进行 CMR DTI 分析,发现平均弥散率升高和各向异性分数降低与 native T1 和 ECV 具有较好的相关性,可以提示 CA 患者的心肌紊乱程度。虽然此研究样本量较小,需更大样本的研究支持,但其提供了一个新的研究方向:心肌在微结构的评估如 CMR DTI 能否类似 native T1 值或 ECV 用于 CA 的诊断、鉴别诊断与预后评估。

1.6 其他技术

心脏磁共振指纹(cardiac magnetic resonance fingerprinting, cMRF)技术是一项能通过单次扫描同时获得 T1、T2、ECV 等多个定量参数信息的一项新技术,并对多种数据整合,形成不同组织特有的“指纹”,获得心肌组织的定量特征信息^[14]。近期有研究^[15]分析 cMRF 所得的基于信号时程的线性判别分析(linear discriminant analysis, LDA),发现 CA 患者 LDA 特征值升高 (0.97 ± 0.02 vs 0.02 ± 0.02 , $P < 0.05$),并比较了通过 cMRF 所得的 LDA 和经 T1 mapping 和 T2 mapping 所得的基于弛豫时间的 LDA 在患者组与健康对照组的可区分性,显示基于信号时程的 LDA 分类错误率更低 [$(12.6 \pm 24.3)\%$ vs $(22.5 \pm 30.1)\%$, $P < 0.05$]。该研究表明 cMRF 可能是检测和描述 CA 的一项有价值的新技术,但需更大样本量及多中心的研究证实。

化学交换饱和转移是一种新兴的磁共振成像技

术,在心血管领域初步应用,通过心肌能量代谢成像早期识别心脏疾病。Li 等^[16]发现化学交换饱和转移在诊断 AL 患者心脏受累、评估淀粉样变性程度方面具有潜力。

由于淀粉样物质在心肌间质的沉积,CA 患者可能有冠状动脉微循环功能障碍,磁共振心肌灌注成像是通过钆对比剂来呈现心肌的不同强化程度,提示心肌局部血流灌注情况^[17]。磁共振心肌灌注成像可通过左心室首过灌注斜率、最大信号强度时间、最大信号强度来区分收缩功能正常或下降的 AL-CA 患者和正常受试者^[18]。所以,磁共振心肌灌注成像可通过描述心肌受累程度及范围评估 CA 患者冠状动脉微循环,进而评估患者心肌淀粉样蛋白负荷情况。

2 CMR 在 CA 疾病分型中的价值

CMR 除了在 CA 的诊断上具有很大价值,在 CA 的疾病分型上也具有一定的提示作用。AL 常见弥漫性心内膜下 LGE 分布模式,而 ATTR 常见透壁型 LGE 分布模式^[19]。不同类型 CA 患者的 native T1 值升高程度也有所不同,多项研究^[20-21]显示 ATTR 患者 T1 值升高程度低于 AL 患者,可为疾病的分型提供参考依据。而且,ATTR 患者 ECV 值也较 AL 患者更高(0.58 ± 0.06 vs 0.54 ± 0.07 , $P = 0.001$)^[21]。除此之外,有一项以 T2 值来区分淀粉样变性类型的研究^[11]发现,AL 患者较 ATTR 患者 T2 值更高($P < 0.001$),鉴别 AL 和 ATTR 的能力较 native T1 更强(AUC:0.94 vs 0.77)。

3 CMR 在 CA 预后及疗效评估中的价值

多数研究^[10,19,22]提示 CMR 新技术在评估 CA 预后及治疗效果上也能提供一定的信息。CMR-LGE 会随着淀粉样蛋白逐渐浸润心肌而不断演变,从刚开始的心内膜下 LGE 到疾病终末期的透壁型 LGE。在系统性淀粉样变性患者中,通过对超声心动图特征、N 末端脑钠肽前体(N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP)和肌钙蛋白进行校正后,LGE 可作为预后的独立预测因子^[19]。一项纳入 14 篇文献的荟萃分析^[23]表明,与 CMR-LGE 阴性的患者相比,LGE 阳性患者的死亡风险比增加($HR = 1.46$),LGE 阳性是患者死亡风险增加的独立预测因子。有一项招募了 87 例 AL 患者和 20 例健康受试者的单中心研究^[24]显示,左心室 LGE 阳性($HR = 2.44$, 95% CI 1.10 ~ 5.45)和右心室 LGE 阳性($HR = 4.07$, 95% CI 1.09 ~ 15.24)是 AL 患者预后的独立预测因子,与 AL 患者的全因死亡显著相关。

native T1 也具有提示 CA 患者预后的作用。2020 年对 3 项研究共 304 例 CA 患者进行的一项荟萃分析^[9]显示,作为连续参数的 native T1 值($HR = 1.15$,

95% CI 1.08 ~ 1.22)可为 CA 提供预后信息。有研究表明,在 AL-CA 患者中,较高的 native T1 值提示着疾病更差的预后,当 native T1 值 > 1.044 ms 时, HR 为 5.39 (95% CI 1.24 ~ 23.4)^[25],而 native T1 值在 ATTR-CA 患者中似乎不能独立预测预后^[26]。

T1 mapping 衍生出的 ECV 在校正已知的独立预测因子后,也能提示 AL-CA 和 ATTR-CA 患者的预后^[25]。据一项纳入了 18 项诊断性研究($n = 2\,015$)和 13 项预后性研究($n = 1\,483$)的荟萃分析^[27]显示,ECV 较 LGE 和 native T1 具有更高的诊断和预后价值。ECV 不仅与预后独立相关,还能反映药物治疗疾病的疗效,通过校正化学治疗后的血液学反应、心室的纵向应变和 NT-proBNP 水平后,ECV 可监测 AL 患者对化学治疗的效果反应,ECV 下降表示心肌淀粉样物质负荷减轻以及疾病的好转^[28]。这让临床医生在指导 CA 治疗时拥有客观和定量的评估方法,ECV 在 CA 治疗过程中可动态评估药物的治疗效果。ECV 与其他 CMR 参数相比,在诊断和评估 CA 患者预后方面更具优势。

除此之外,T2 mapping 同样能评估 CA 患者的治疗效果,一项招募了 286 例 CA 患者的研究^[29]发现,未经治疗的 AL 或 ATTR 患者的 T2 值均高于治疗后,而且在校正其他 CA 的独立预测因子如 NT-proBNP 和 ECV 后,T2 值被证明是 AL-CA 患者死亡率的独立预测因子($HR = 1.32$, 95% CI 1.05 ~ 1.67)。但心肌 T2 值对 ATTR-CA 患者的预测价值目前尚无研究发现,有待进一步研究。

CMR-FT 检测出较低的左心房应变值也提示 AL 患者的预后较差^[30]。

4 结论

综上所述,CMR 中 LGE、native T1、ECV、T2 mapping、CMR-FT 和 DTI 不仅可对 CA 患者的心脏进行形态结构和功能上的评估,还能在疾病的诊断、分型、治疗后心肌反应监测及预后评估上发挥重要的作用,为 CA 的诊治提供客观及定量的数据支持。而且 CMR 可为 CA 与其他能引起心肌肥厚疾病的鉴别提供可靠信息,还有许多新兴的磁共振成像技术在 CA 患者诊疗过程中提供新方法。相信随着 CMR 新技术的不断发展,未来将会在 CA 患者的临床诊断、精准分型及预后评估上创造巨大价值。

参考文献

- [1] Flodrova P, Flodr P, Pika T, et al. Cardiac amyloidosis: from clinical suspicion to morphological diagnosis[J]. *Pathology*, 2018, 50(3): 261-268.
- [2] Dorbala S, Ando Y, Bokhari S, et al. ASNC/AHA/ASE/EANM/HFSA/ISA/SCMR/SNMMI expert consensus recommendations for multimodality imaging in

- cardiac amyloidosis: part 1 of 2-evidence base and standardized methods of imaging[J]. *J Nucl Cardiol*, 2019, 26(6):2065-2123.
- [3] 田庄,李剑,吴炜,等. 遗传性转甲状腺素蛋白淀粉样变性性心肌病的临床特点[J]. *中国介入心脏病学杂志*, 2015, 23(5):260-264.
- [4] Yilmaz A, Bauersachs J, Bengel F, et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: position statement of the German Cardiac Society (DGK) [J]. *Clin Res Cardiol*, 2021, 110(4):479-506.
- [5] Saad JM, Ahmed AI, Han Y, et al. Cardiovascular magnetic resonance for suspected cardiac amyloidosis: where are we now? [J]. *Heart Fail Rev*, 2022, 27(5):1543-1548.
- [6] Zhao L, Tian Z, Fang Q. Diagnostic accuracy of cardiovascular magnetic resonance for patients with suspected cardiac amyloidosis: a systematic review and meta-analysis [J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2016, 16:129.
- [7] Baggiano A, Boldrini M, Martinez-Naharro A, et al. Noncontrast magnetic resonance for the diagnosis of cardiac amyloidosis [J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2020, 13(1 Pt 1):69-80.
- [8] Messroghli DR, Moon JC, Ferreira VM, et al. Clinical recommendations for cardiovascular magnetic resonance mapping of T1, T2, T2* and extracellular volume: a consensus statement by the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) endorsed by the European Association for Cardiovascular Imaging (EACVI) [J]. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2017, 19(1):75.
- [9] Wang TKM, Brizneda MV, Kwon DH, et al. Reference ranges, diagnostic and prognostic utility of native T1 mapping and extracellular volume for cardiac amyloidosis: a meta-analysis [J]. *J Magn Reson Imaging*, 2021, 53(5):1458-1468.
- [10] Martinez-Naharro A, Abdel-Gadir A, Treibel TA, et al. CMR-verified regression of cardiac AL amyloid after chemotherapy [J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2018, 11(1):152-154.
- [11] Ridouani F, Damy T, Tacher V, et al. Myocardial native T2 measurement to differentiate light-chain and transthyretin cardiac amyloidosis and assess prognosis [J]. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2018, 20(1):58.
- [12] Korthals D, Chatzantonis G, Bietenbeck M, et al. CMR-based T1-mapping offers superior diagnostic value compared to longitudinal strain-based assessment of relative apical sparing in cardiac amyloidosis [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1):15521.
- [13] Gotschy A, von Deuster C, van Gorkum RJH, et al. Characterizing cardiac involvement in amyloidosis using cardiovascular magnetic resonance diffusion tensor imaging [J]. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2019, 21(1):56.
- [14] 邓炜, 李小虎. 心脏磁共振指纹技术研究进展 [J]. *国际医学放射学杂志*, 2022, 45(2):189-191, 204.
- [15] Eck BL, Seiberlich N, Flamm SD, et al. Characterization of cardiac amyloidosis using cardiac magnetic resonance fingerprinting [J]. *Int J Cardiol*, 2022, 351:107-110.
- [16] Li X, Huang S, Han P, et al. Nonenhanced chemical exchange saturation transfer cardiac magnetic resonance imaging in patients with amyloid light-chain amyloidosis [J]. *J Magn Reson Imaging*, 2022, 55(2):567-576.
- [17] Duran JR 3rd, Taffet G. Coronary microvascular dysfunction [J]. *N Engl J Med*, 2007, 356(22):2324-2325.
- [18] Li R, Yang ZG, Wen LY, et al. Regional myocardial microvascular dysfunction in cardiac amyloid light-chain amyloidosis: assessment with 3T cardiovascular magnetic resonance [J]. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2016, 18:16.
- [19] 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.
- [20] Fontana M, Banyersad SM, Treibel TA, et al. Native T1 mapping in transthyretin amyloidosis [J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2014, 7(2):157-165.
- [21] Fontana M, Banyersad SM, Treibel TA, et al. Differential myocyte responses in patients with cardiac transthyretin amyloidosis and light-chain amyloidosis: a cardiac MR imaging study [J]. *Radiology*, 2015, 277(2):388-397.
- [22] Thomson LEJ. Cardiovascular magnetic resonance in clinically suspected cardiac amyloidosis—Diagnostic value of a typical pattern of late gadolinium enhancement [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 51(10):1031-1032.
- [23] Feng Y, Wu X, Zhang T, et al. Cardiac MR late gadolinium enhancement in evaluation on prognosis of patients with cardiac amyloidosis: meta-analysis [J]. *Chin J Med Imaging Technol*, 2022, 38(1):59-63.
- [24] Li X, Li J, Lin L, et al. Left and right ventricular myocardial deformation and late gadolinium enhancement: incremental prognostic value in amyloid light-chain amyloidosis [J]. *Cardiovasc Diagn Ther*, 2020, 10(3):470-480.
- [25] Banyersad SM, Fontana M, Maestrini V, et al. T1 mapping and survival in systemic light-chain amyloidosis [J]. *Eur Heart J*, 2015, 36(4):244-251.
- [26] Martinez-Naharro A, Kotecha T, Norrington K, et al. Native T1 and extracellular volume in transthyretin amyloidosis [J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2019, 12(5):810-819.
- [27] Pan JA, Kerwin MJ, Salerno M. Native T1 mapping, extracellular volume mapping, and late gadolinium enhancement in cardiac amyloidosis [J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2020, 13(6):1299-1310.
- [28] Martinez-Naharro A, Patel R, Kotecha T, et al. Cardiovascular magnetic resonance in light-chain amyloidosis to guide treatment [J]. *Eur Heart J*, 2022, 43(45):4722-4735.
- [29] Kotecha T, Martinez-Naharro A, Treibel TA, et al. Myocardial edema and prognosis in amyloidosis [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71(25):2919-2931.
- [30] Tan Z, Yang Y, Wu X, et al. Left atrial remodeling and the prognostic value of feature tracking derived left atrial strain in patients with light-chain amyloidosis: a cardiovascular magnetic resonance study [J]. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2022, 38(7):1519-1532.

收稿日期:2023-02-11