

CMR 评价心肌纤维化的研究进展

彭永佳¹ 龚静山²

1. 暨南大学第二临床医学院 广东 深圳 518020; 2. 暨南大学第二临床医学院 深圳市人民医院放射科 广东 深圳 518020

【摘要】 心肌纤维化(MF)是多种心血管疾病发展到一定阶段的共同病理表现,导致心肌电解质和结构的改变,进而使心脏功能和电生理受损,引发心律失常、心力衰竭和缺血等临床不良结局,严重影响患者生存率和生活质量。目前临床上尚缺乏有效的生物学标记在体评价 MF。心脏磁共振(CMR)作为一种能无创评估心脏解剖和功能的磁共振成像技术,近年来被应用于各种心血管疾病的诊断和预后评估,已有多项先进 CMR 技术应用于 MF 的诊断和严重程度的评估。本文就 CMR 评价 MF 的机制、优势和存在的问题及研究进展予以综述。

【关键词】 心肌纤维化; 预后; 影像组学; 磁共振成像

中图分类号: R542.2; R445.2

文献标识码: A

文章编号: 1006-9011(2022)10-1817-04

Research progress of evaluating myocardial fibrosis using CMR

PENG Yongjia¹, GONG Jingshan²

1. The Second Clinical Medical College, Jinan University, Shenzhen 518020, China

2. Department of Radiology, Shenzhen People's Hospital, The Second Clinical Medical College of Jinan University, Shenzhen 518020, China

【Abstract】 Myocardial fibrosis (MF) is a common pathological consequence of various cardiovascular diseases to a certain stage, which can impair cardiac function and electrophysiology. In return, adverse outcomes, such as arrhythmia, heart failure and myocardial ischemia, can be aroused and impact patients' survival and life quality. Cardiac magnetic resonance (CMR) can noninvasively assess cardiac anatomy and function, which has played a pivotal role in cardiovascular diseases management. Recently, several state-of-the-art CMR techniques have been harnessed in diagnosis and severity assessment of MF. This article reviews the mechanisms, advantages, current problems and research progress of different CMR imaging techniques for evaluating MF.

【Key words】 Myocardial fibrosis; Prognosis; Radiomics; Magnetic resonance imaging

心肌纤维化(myocardial fibrosis, MF)是由于多种病理因素导致心肌中正常心肌细胞减少,细胞外基质过度沉积,胶原浓度和容积分数显著升高,胶原比例失调为主要特征性疾病^[1]。MF是心肌对各种损伤进行心室重构的主要病理改变,临床上主要表现为心肌僵硬增加、收缩力下降、冠状动脉血流储备降低等,与多种心脏疾病,如心力衰竭、高血压、冠心病、心律失常等密切相关。随着心脏磁共振(cardiac magnetic resonance, CMR)多项新技术的出现,一些影像生物标记展现出在体无创评估 MF 的潜能,为临床 MF 风险分层和抗纤维化治疗提供有意义的指导。本文就 CMR 评价 MF 的机制、优势、目前存在的问题及研究进展予以综述。

1 MF 的发生病理生理机制

正常心肌组织主要有心肌细胞和非心肌细胞 2 种成分,

其中心肌细胞大约(31.0 ± 4.2)% ,非心肌细胞成分中主要是内皮细胞,而纤维母细胞仅占 15% 左右^[2]。然而纤维母细胞在心肌纤维间呈条带和片状分布,通过维持细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的动态平衡来保持结构的完整性,它在 MF 中起着重要的作用。当心肌损伤或压力负荷过载时,在特定激素、生长因子和细胞因子的协同下,纤维母细胞激活并分化成肌纤维母细胞,并大量增殖,释放促纤维化因子,从而促使肌纤维母细胞产生大量胶原蛋白沉积在 ECM,胶原基质的交联使心肌变硬,并使其难以被蛋白酶降解。ECM 主要由胶原纤维(I 型 80%, III 型 11%)组成,为心肌细胞和血管提供支持,同时为生化信号传递和限制电活动的传播起重要作用,也是心肌对抗心动周期内形变维持稳定所必须的^[3]。在健康心肌组织中,ECM 中胶原纤维的动态平衡通过调节胶原纤维的生成和降解来实现。在心肌病理性重塑中,纤维母细胞介导的 ECM 增加并伴心肌细胞的肥大,导致心室壁肥厚和变硬,最终影响心脏的功能,诱发心衰的发生。因此, MF 的病理生理改变主要是由于 ECM 中胶原蛋白净含量增加的结果,同时由于纤维化限制氧气和营养物

基金项目: 广东省深圳市科技计划项目(编号: GJHZ20180928172002087)

作者简介: 彭永佳(1988-),男,毕业于暨南大学,本科学历,现为在读硕士研究生,住院医师,主要从事磁共振诊断工作

通信作者: 龚静山 E-mail: jshgong@sina.com

质的输送,出现电解质和结构的改变,致使患者容易出现心律失常、心力衰竭和缺血等临床不良结局^[4]。此外,MF 另外一个病理特征是 ECM 的动态平衡被打破,大量的纤维、蛋白和其他物质的沉积以及水肿使得细胞外容积分数(extracellular volume fraction, ECV)扩大。

2 CMR 评价 MF 影像学生物标记

2.1 对比剂延迟强化

常规 MRI 对比剂钆喷酸葡胺为细胞外非特异性对比剂。从静脉注射后,非特异性分布于细胞外间隙,而后被廓清。当存在 MF 时,由于 ECV 扩大,使得对比剂廓清延迟,出现对比剂延迟强化(late gadolinium enhancement, LGE)。这一技术采用反转恢复(inverse recovery, IR) T_1 WI 序列以抑制正常心肌信号强度,突出显示延迟强化的病理心肌。通过对反转时间(inversion time, TI)进行微调以寻找合适的 T_1 值,达到获得最佳对比的目的。其缺点是心腔内高信号对比剂容易掩盖临近心腔的病灶,而心肌黑血 LGE 技术可以抑制心腔内含对比剂血液的高信号,克服常规 LGE 的缺陷,提高心内膜下病灶的检出^[5]。

LGE 在多种心肌疾病中应用非常广泛,可对多种疾病引起的纤维化位置、大小、范围以及心肌活性预后等方面进行诊断评估,从而为临床提供更有意义的指导治疗^[6]。比如 LGE 能够对扩张型心肌病(dilated cardiomyopathy, DCM)、肥厚型心肌病(hypertrophic cardiomyopathy, HCM)等的发生风险进行评估^[7]。LGE 不仅能检测出心肌的梗死或纤维化,而且能显示梗死区存在的微循环障碍(microvessel obstruction, MVO)。虽然心肌病灶的罪犯血管可以用超声检查或 CTA 进行检查诊断,但 LGE 对早期和其他检查阴性的心肌缺血、减少心脏不良事件的发生等方面更有优势。

LGE 借助与正常心肌间的信号差异显示 MF,较适合对局灶性 MF 的检出。由于采用 IR 脉冲和微调寻找抑制心肌信号的合适 TI,不适合用于弥漫性 MF 的评估。此外,由于钆对比剂为螯合物,对肾脏具有一定的毒性。应用钆对比剂增强后部分患者,特别是肾功能不全患者,具有发生肾源性系统硬化(nephrogenic systemic fibrosis, NSF)的风险。因此,临床一直在致力寻找一种更为安全有效的影像学标记。

2.2 T_1 mapping 和细胞外容积(ECV)

心肌 T_1 mapping 是一种通过定量测量心肌 T_1 值来无创评估心肌活性的 MRI 技术。该技术可在钆剂注射前后进行,主要采用预置反转恢复(inverse recovery, IR)或饱和恢复(saturation recovery, SR)脉冲来获得不同 z 轴磁化矢量恢复角度的一系列原始图像,经运动校正后产生基于体素的 T_1 图。当前也有一些改良技术,如基于 IR 脉冲的改良 Look-Locker 反转恢复技术(modified look-locker inversion recovery, MOLLI)和缩短 MOLLI(shortened MOLLI, SHMOLLI)技术,基于 SR 脉冲的缩短采集间期 T_1 技术(short acquisition period T_1 , SAP- T_1)和饱和恢复单次采集技术(saturation recovery single shot acquisition, SASHA),还有整合 IR 序列高精度性和 SR 序列高准确性优点的(saturation pulse prepared heart-

rate-independent inversion recovery, SAPPHERE) 技术^[8-9]。

平扫 T_1 值不使用对比剂,显然对于钆剂过敏或肾功能不全的患者而言具有较大的优势,可作为 LGE-CMR 的有效替代,而增强 T_1 及 ECV 都需注射对比剂后才能实现,它们与 MF 均有一定的相关性,可以作为临床评价弥漫性 MF 的有效影像学生物标记^[10]。ECV 综合考虑了对比剂注射前后心肌和血液 T_1 值变化以及血液的细胞成份,效果更佳。其计算公式为: $ECV = (1 - \text{血细胞比容}) \times (1 / \text{增强后心肌 } T_1 - 1 / \text{平扫心肌 } T_1) / (1 / \text{增强后心肌血液 } T_1 - 1 / \text{平扫血液 } T_1)$, 正常心肌细胞的 ECV 值大约在 $(25.3 \pm 3.5) \%$ 范围内^[11]。 T_1 mapping 技术定量测量 T_1 值和 ECV 有助于心肌病患者弥漫性 MF 的诊断,并且 LGE-CMR 阳性的患者 ECV 的差异更大,且 ECV 与心肌胶原容积分数具有较好的一致性。研究^[11]表明,当 MF 时,平扫 T_1 值增加,而增强后 T_1 值减小,ECV 增加,这些变化均反映了疾病的不同组织生理病理变化,可以对不同心脏疾病进行诊断,如 HCM、DCM、先天性心脏病(congenital heart disease, CHD)、心脏瓣膜病、心力衰竭等。还有研究^[12]表明,缺血性心肌病(ischemic cardiomyopathy, ICM)患者心脏的运动功能与 MF 程度密切相关,而 T_1 mapping 技术能定量的、直观的反映 ICM 与 MF 之间的联系,ICM 并发运动功能障碍的患者 ECV 值较高,认为 T_1 mapping 技术中的 ECV 值在评估 ICM 患者的 MF 有明显的优势。增强前后 T_1 值及 ECV 受不同的设备、序列、患者及不同的疾病等多个因素的影响,因此运用这些技术评估 MF 时推荐采用内部对照组确定不同机构的参考值范围。

总之, T_1 mapping 技术能较准确的反映心肌的损伤程度,不仅对局部 MF 能达到较好的评估效果,而且能在疾病早期发现弥漫性 MF。虽然 T_1 mapping 技术尚存在不足之处,但是其作为一种无创并且能定量评估心肌多种生理参数的方法,对研究心肌疾病的发病机制、临床治疗及药物评估、制定治疗方案等方面均有重要的指导作用。

2.3 $T_1\rho$ -CMR 技术

尽管 LGE-CMR 技术和 T_1 mapping 技术能较好的反映 MF 程度,但是对于对比剂过敏或者肾功能不全患者而言仍面临较大的挑战,而具有内源性对比性质的 $T_1\rho$ -CMR 技术有望克服这一缺陷。 $T_1\rho$ 测量自旋晶格在 BI 自旋锁止(spin-lock)的框架上旋转弛豫时间,对组织中的大分子变性和生化变化进行定量分析^[13]。心肌梗死后被纤维组织等代替, $T_1\rho$ 较正常心肌升高 2 倍,而且与 ECV 有较好的一致性,展现出了 $T_1\rho$ 不采用对比剂评价 MF 的潜能^[14]。Van 等^[15]通过对 DCM 患者的心脏进行 $T_1\rho$ -CMR 扫描,同时进行组织学定量检测 MF,发现与对照组相比,DCM 患者的 $T_1\rho$ 值明显更高,并且组织学发现 $T_1\rho$ 值与纤维化之间具有明显的相关性。相似的,在 HCM 患者心肌组织 $T_1\rho$ 值也会增加。还有学者^[16]对糖尿病猴子的 MF 进行量化评估时发现糖尿病级别越高的猴子,心肌纤维化更明显,相应的 $T_1\rho$ 值、ECV 和心肌纤维化指数(MFI)更高。研究表明 $T_1\rho$ 技术诊断糖尿病心脏病弥漫性 MF 的可行性。 $T_1\rho$ -CMR 技术对磁场强度及

均匀性要求较高,同时扫描时间较长,因此扫描方案仍需进一步优化。

2.4 心肌 DWI 或 DTI 序列

DWI 或 DTI 已成熟运用于神经系统和肿瘤学。由于心脏的搏动,使心肌 DWI 具有一定的挑战性。随着 MRI 技术的发展进步,DWI 或 DTI 序列逐渐被应用于评价 MF。采用扩散编码激励回波(diffusion-encoding stimulated echo, STEAM)和运动补偿可以克服心脏的运动,从而获得更高的信噪比^[17]。现阶段这些技术已被应用于多种心肌疾病的检出及预后判断。

当心肌发生 MF 时,ADC 值升高,一般 $ADC > 2 \mu m^2/ms$ 时,ECV 也会增大。有研究^[18]表明 DWI 对 MF 的诊断效能 AUC 值达 0.93,与 T_1 mapping(AUC = 0.93) 和 ECV(AUC = 0.94) 的诊断效能相当。Nguyen 等^[19]分别测量 HCM 的纤维化区域和非纤维化区域的 ADC 值和 ECV,结果表明纤维化区域组 ADC 值及 ECV 明显高于非纤维化区域组,且二者对纤维化的评估相当,由此表明 ADC 值可以有效评估 MF。有学者^[20]对系统性红斑狼疮患者 MF 的研究发现,ADC 值与 ECV 的增加和初始 T_1 值呈正相关,可以替代 ECV 用于评估量化 MF。目前还有结合利用双指数模型多 b 值 DWI 即体素内不相干运动成像(the intravoxel incoherent motion, IVIM)对心肌梗死进行诊断研究,正如相世峰等^[21]对陈旧性心肌梗死患者的研究中显示 IVIM 可以较容易诊断梗死 MF,而且 IVIM 技术已经在部分实验中得到了有效的验证。随着 MRI 技术的发展,DWI 有望取代其他使用对比剂的检查方法对 MF 进行有效评估。

心肌纤维的排列具有方向性,因此,DTI 也可以通过测量扩散的各向异性(fractional anisotropy, FA)和平均扩张性(mean diffusivity, MD)等来评价心脏微观结构的情况。Tseng 等^[22]的研究表明,在 HCM 患者中,FA 与 MF 排列情况具有相关性,而且随着心肌纤维化的无序性增加,FA 值降低。Von 等^[23]采用 DTI 对 DCM 患者的研究表明患者心脏收缩期肌纤维再聚集较对照组减少,从而 FA 值减低。然而,DTI 对扫描条件要求较高,在活体由于存在运动干扰,成像效果并不理想,因此目前在人体心脏的运用仍需进一步探索。

2.5 心肌影像组学

影像组学采用计算机高通量地从医学数字图像中提取超出肉眼识别的高维特征,以对病变进行诊断、分型和预测,为临床患者的个性化医疗提供决策支持。影像组学的优势在于可以识别人眼无法识别的一些细微病灶,从而使病灶的诊断效率及准确率明显高于人眼。现阶段影像组学大部分是运用于肿瘤等领域,而在心肌领域,特别是 MF 方面运用相对较少,还需进一步探索。目前已有结合 LGE 图、 T_1 WI 图以及心脏电影图、 T_1 mapping 等纹理分析对不同疾病进行诊断预测。Baessler 等^[24]在电影图上提取纹理特征,进行深度学习,对急性心肌梗死进行鉴别诊断,结果证明了影像组学对 MF 的诊断价值高于普通影像。Ma 等^[25]基于非对比增

强 T_1 组学对急性心肌损伤后 MVO 的诊断和预测的研究,证明了非增强检查结合组学纹理分析的可行性。同样也有学者^[26]在 T_1 mapping 图上进行纹理分析,对 DCM 疾病的患者进行诊断分析,预测效果准确性达到 85%。影像组学不仅有诊断准确、省时的优点,而且有望在不使用对比剂的情况下对病灶达到准确诊断。

2.6 其他影像学生物标记

化学交换饱和转移(chemical exchange saturation transfer, CEST)是一种对 MF 进行快速检测的代谢性心血管检查技术,其有效性也已在相应研究中得到证实^[27]。另外合成延迟增强(synthetic late gadolinium enhancement, SynLGE)是通过改进 T_1 mapping 技术而实现,有学者^[28]发现其诊断 MF 与 LGE 效果相当或者具有互补性。相应的还有平衡对比 CMR(equilibrium contrast cardiac magnetic resonance)也表现出其评估弥漫性 MF 的巨大潜力。

3 小结和展望

MF 是多种原因引起心肌损伤后心室重构的重要病理改变,并严重影响患者生活质量,越来越受到临床的重视。早期诊断和及时干预能够改善患者预后。由于临床缺乏有效的生物学标记,而且心肌活检作为诊断金标准有较高的创伤性和采样误差,因此,MF 诊断和治疗过程中的评估是临床医生面临的一个挑战。由于心脏为人体最快速运动器官,MRI 成像时间长,各种定量 MRI 的影像学生物标记目前尚处于研究阶段,临床应用仍然是放射学面临的一个富于挑战性的科学问题。随着 MRI 技术的发展,多种基于定量 MRI 的影像学生物标记展现出早期诊断和定量评估 MF 的潜能,有望为临床 MF 诊断和治疗提供无创无辐射在体评价技术手段,而且逐渐发展到无需对比剂的影像学生物标记也正成为 CMR 的研究热点。

参考文献:

- [1] Travers JG, Kamal FA, Robbins J, et al. Cardiac fibrosis: the fibroblast awakens [J]. Circulation Research, 2016, 118(6): 1021-1040.
- [2] Pinto AR, Illykh A, Ivey MJ, et al. Revisiting cardiac cellular composition [J]. Circulation Research, 2016, 118(3): 400-409.
- [3] Gandersen SL, Nielsenkudsk JE, Noordegraaf AV, et al. Right ventricular fibrosis [J]. Circulation, 2019, 139(2): 269-285.
- [4] Espeland T, Lunde IG, H Amundsen B, et al. Myocardial fibrosis [J]. Tidsskr Nor Lægeforen, 2018, 138(16): 10-15.
- [5] Nguyen KL, Park EA, Yoshida T, et al. Ferumoxytol enhanced black-blood cardiovascular magnetic resonance imaging [J]. Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance, 2017, 19(1): 106-112.
- [6] Masic Z, Mousavi N, Hultén E, et al. The prognostic value of late gadolinium enhancement in nonischemic heart disease [J]. Magn Reson Imaging Clin N Am, 2019, 27(3): 545-561.
- [7] Weng Z, Yao J, Chan RH, et al. Prognostic value of LGE-CMR

- in HCM: a meta-analysis [J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2016, 9(12): 1392-1402.
- [8] Heidenreich JF, Weng AM, Donhauser J, et al. T_1 - and ECV-mapping in clinical routine at 3T: differences between MOLLI, ShMOLLI and SASHA [J]. *BMC Med Imaging*, 2019, 19(1): 59-67.
- [9] 陈秀玉, 赵世华. 2017 SCMR 心脏磁共振参数定量技术专家共识解读 [J]. *磁共振成像*, 2018, 9(5): 368-373.
- [10] Nakamori S, Dohi K, Ishida M, et al. Native T_1 mapping and extracellular volume mapping for the assessment of diffuse Myocardial fibrosis in dilated cardiomyopathy [J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2018, 11(1): 48-59.
- [11] 曾令明, 陈榆舒, 郝发宝. 心脏 MR T_1 mapping 评估弥漫性心肌纤维化研究进展 [J]. *国际医学放射学杂志*, 2019, 42(4): 426-429.
- [12] 刘晓虎, 杨智, 付兵, 等. 心脏磁共振 T_1 mapping 技术中 ECV 值在评价缺血性心肌病心肌纤维化中的应用 [J]. *医学影像学杂志*, 2019, 29(9): 1480-1482.
- [13] Hou J, Wong VW, Jiang B, et al. Macromolecular proton fraction mapping based on spin-lock magnetic resonance imaging [J]. *Magn Reson Med*, 2020, 84(6): 3157-3171.
- [14] Witschey WR, Zsido GA, Koomalsingh K, et al. In vivo chronic myocardial infarction characterization by spin locked cardiovascular magnetic resonance [J]. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2012, 14(1): 37-44.
- [15] Van Oorschot JW, Güllü F, de Jong S, et al. Endogenous assessment of diffuse myocardial fibrosis in patients with $T_1\rho$ -mapping [J]. *J Magn Reson Imaging*, 2017, 45(1): 132-138.
- [16] Zhang Y, Zeng W, Chen W, et al. MR extracellular volume mapping and non-contrast $T_1\rho$ mapping allow early detection of myocardial fibrosis in diabetic monkeys [J]. *European Radiology*, 2019, 29(6): 3006-3016.
- [17] Khaliq Z, Ferreira PF, Scott AD, et al. Diffusion tensor cardiovascular magnetic resonance imaging: a clinical perspective [J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2020, 13(5): 1235-1255.
- [18] Wu LM, Chen BH, Yao QY, et al. Quantitative diffusion-weighted magnetic resonance imaging in the assessment of myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy compared with T_1 mapping [J]. *International Journal of Cardiovascular Imaging*, 2016, 32(8): 1289-1297.
- [19] Nguyen C, Lu M, Fan Z, et al. Contrast-free detection of myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy patients with diffusion-weighted cardiovascular magnetic resonance [J]. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2015, 17(1): 107-113.
- [20] Xu JR. 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 Radiologica*, 2018, 59(3): 287-295.
- [21] 相世峰, 张学强, 杨素君, 等. 体素内不相干运动成像技术诊断陈旧性心肌梗死的初步研究 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2020, 18(23): 4045-4049.
- [22] Tseng WYI, Dou J, Reese TG, et al. Imaging myocardial fiber disarray and intramural strain hypokinesis in hypertrophic cardiomyopathy with MRI [J]. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 2010, 23(1): 1-8.
- [23] Von Deuster C, Sammut E, Asner L, et al. Studying dynamic myofiber aggregate reorientation in dilated cardiomyopathy using in vivo magnetic resonance diffusion tensor Imaging clinical perspective [J]. *Circulation Cardiovascular Imaging*, 2016, 9(10): 5018-5024.
- [24] Baessler B, Mannil M, Oebel S, et al. Subacute and chronic left ventricular myocardial scar: accuracy of texture analysis on non-enhanced cine MR images [J]. *Radiology*, 2018, 286(1): 103-112.
- [25] Ma Q, Ma Y, Yu T, et al. Radiomics of non-contrast-enhanced T_1 mapping: diagnostic and predictive performance for myocardial injury in acute ST-segment-elevation myocardial infarction [J]. *Korean J Radiol*, 2021, 22(4): 535-546.
- [26] Shao XN, Sun YJ, Xiao KT, et al. Texture analysis of magnetic resonance T_1 mapping with dilated cardiomyopathy: a machine learning approach [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(37): 12246-12250.
- [27] 徐晶, 赵世华, 陆敏杰. 化学交换饱和和转移在心脏 MRI 中的研究进展 [J]. *中国医学影像技术*, 2020, 36(2): 291-294.
- [28] Abdula G, Nickander J, Srensson P, et al. Synthetic late gadolinium enhancement cardiac magnetic resonance for diagnosing myocardial scar [J]. *Scand Cardiovasc J*, 2018, 52(3): 127-132.

(收稿日期: 2021-04-19)