

## ◁ 综述 ▷

## MRI 对同种心脏移植术后的评估

苑 任 综述, 孔祥泉 审核

终末期心脏病的唯一治疗方法是心脏移植, 器官保存和免疫制剂治疗使得术后存活率大为改善。对术后心脏的评估, 包括评价心功能, 检测排斥反应是临床进行及时治疗和的重要前提。一种有效的、能综合评估术后心脏的方法是临床所关注的焦点, 笔者将近年来 MRI 用于移植术后心脏评估的文献加以综述, 以供临床参考。

## 1 MRI 对移植心脏排斥反应的检测

心脏排斥反应按时间划分为超急性排斥、加速性排斥、急性排斥和慢性排斥。后两者是影响心脏存活的最主要原因。急性排斥通常在术后几天至 2 周出现。从组织学的角度评价急性排斥反应通常有以下指标: (1) 间质水肿; (2) 间质单核细胞浸润; (3) 肌细胞毁损及坏死; (4) 血管改变, 包括血管内皮细胞增生、坏死、血管壁单核细胞浸润等改变。

关于急性排斥反应的监测分为无创性和有创性 2 种。无创性有: (1) 症状与体征: 发热、心悸、乏力、倦怠、劳力性呼吸困难、奔马率等; (2) 心电图 (ECG): 测定各导联的 QRS 电压绝对值、ST-T 改变以及有无心率失常等; (3) 血液学及免疫学检测: 血白细胞数稳定上升, 特别是全淋巴细胞计数或 T 淋巴细胞亚群的上升, 提示已经发生急性排斥反应, 但并不可靠; (4) 超声心动图 (UCG): 发生急性排斥反应时, 心脏的顺应性下降, UCG 可以观察舒张期心室功能的改变, 但此时排斥反应已经不是早期的了; (5) 单光子计算机断层扫描 (SPECT): 用  $^{99m}\text{Tc}$  或  $^{111}\text{In}$  进行心脏血池扫描及心肌扫描, 观察心脏功能及心室壁核素充盈情况。  $^{111}\text{In}$  标记淋巴细胞 (或白细胞), 借助  $\gamma$  闪烁图仪检测被标记的淋巴细胞浸润到同种移植体内的状态, 也可作为急性排斥的诊断指标<sup>[1]</sup>。UCG 和 SPECT 最为常用, 但 UCG 对早期观察轻、中度排斥反应并不敏感;  $^{99m}\text{Tc}$  在动物实验中可以观察到轻、中度排斥反应, 但在临床观察中其敏感性很低,  $^{111}\text{In}$  心肌扫描在动物实验和临床中则均较敏感。

目前, 人们认为心内膜心肌活检 (EMB) 是早期诊断心脏移植后急性排斥反应最可靠的金标准, 但它是一种创伤性检查, 可以导致致命的并发症, 如脑缺血、心脏穿孔、三尖瓣破裂, 且当排斥反应为局灶性时, 可因取样不当得出假阴性结果。

国内徐巨林等<sup>[2]</sup>在 SD 大鼠和 Wistar 大鼠之间进行异种心脏移植, 取受体心脏观察发现移植心脏发生迅速而剧烈的

排斥反应, 在 HE 染色的组织切片上, 可见广泛的心肌细胞坏死和大量的炎性细胞浸润, 主要为淋巴细胞和单核巨细胞, 且炎性细胞浸润有规律性: 移植早期, 炎性细胞最早出现在外层心肌, 随排斥反应的进展逐渐向心内膜方向发展, 外层心肌变性坏死后已被肉芽组织取代, 中层心肌细胞处于变性坏死期, 并有大量的炎性细胞浸润, 而内层心肌细胞基本正常。由此推测, 如果此现象在人类心脏移植中也存在, 那么, 心内膜活检的组织学诊断标准是否能完全准确地反映移植心脏急性排斥反应的程度, 有待进一步研究。

在对移植心脏急性排斥反应的检测中, MRI 曾被认为是一种不可靠的方法。近年来, 随着 MR 软件的发展, MRI 在心血管疾病的诊断方面作用不断拓展。Kanno 等<sup>[3]</sup>曾报道在一组心脏移植动物实验中, 选用粒径为 27nm 的超小超顺磁性氧化铁 (USPIO) 标记单核巨噬细胞从而诊断急性心脏排斥反应。粒径在 100 ~ 1 000nm 的 USPIO 在注入血液几分钟后即会迅速为肝脾等网状内皮系统从血液中清除, 但超小的 USPIO 粒子在鼠血液内可存在 2h 或更长时间<sup>[4]</sup>, 从而被排斥反应部位积聚的单核巨噬细胞吞噬。这一点在以往的研究中已得到证实: USPIO 主要存在于单核巨噬细胞的胞浆内<sup>[5]</sup>和 T 细胞内<sup>[6]</sup>。如前所述, 排斥反应中主要为淋巴细胞和单核细胞浸润, 因此 USPIO 间接地提示了排斥反应的存在, 而 USPIO 缩短弛豫时间使 MR 信号降低的特性使得排斥部位在 MRI 上表现为低信号。Kanno 的实验正是基于这一点而设计的。实验中对未用环孢素 A (CsA) 组和用 CsA 组分别注入超小 USPIO 后即刻进行 MR 扫描, 24h 后重复扫描, 发现两组移植心脏 MR 信号在注药后均较注药前明显降低, 且随着时间的延长愈发降低; 前一组较后一组 MR 信号降低明显; 术后使用 CsA 4 天和 7 天再次注入超小 USPIO 后 24h 扫描, 4 天组 MR 信号降低, 而 7 天组无降低。由此证明, 超小 USPIO 能够标记排斥反应部位积聚的单核巨噬细胞, 并将此变化反映到 MR 信号强度的改变上。该实验证明了排斥反应的程度和 MR 信号的降低之间有良好的相关性。Kanno 认为, 以 USPIO 标记排斥反应部位积聚的单核巨噬细胞, 反映到 MR 信号的改变上是一种简单、无创、敏感性高的检测排斥反应的方法, 无须使用放射性核素, 临床应用潜能极大。该实验室还将此法用于肾脏和肺移植排斥反应的检测上。然而, 这种方法也存在不足之处<sup>[7,8]</sup>: 单核巨噬细胞不仅存在于排斥反应中, 还存在于其他众多的非特异性抗原反应中, 例如再灌注损伤、感染等<sup>[9,10]</sup>。因此, 应当认识到 MR 信

应,但 USPIO 主要为后者所摄取,因此,这种手段也主要是检测单核细胞所介导的排斥反应,而对 T 细胞所介导的排斥反应部分则无法显示。尽管有一定的局限性,使用 USPIO 标记排斥反应中单核巨噬细胞进行 MR 扫描仍不失为一种前景广阔的检测排斥反应的方法。

## 2 MRI 对慢性排斥反应的评估

慢性排斥反应的主要病变为移植物血管病(GVD)、心肌梗大和纤维化。后两者均为心肌缺血所致,患者的远期预后主要取决于 GVD。GVD 又称移植心脏加速冠状动脉硬化,是一种进展迅速的冠状动脉硬化样改变并引起血管狭窄和阻塞,是一种特殊类型的冠心病,但与典型的冠状动脉粥样硬化明显不同:(1)GVD 病变的形成和发展均较为迅速,移植术后 3 个月即可出现;(2)移植术后形成 GVD 与术前患者年龄、有无动脉硬化病史均无关;(3)GVD 病变弥漫,可累及自冠状动脉开口至终末小动脉的所有节段。由于 GVD 使冠状动脉管腔明显狭窄甚至闭塞,病变范围广,严重影响移植心脏血液供应,而移植心脏为去神经或不完全恢复神经支配,所以 GVD 的血管变化不会因心绞痛而被察觉,从而增加了早期及时发现和治疗的难度。

GVD 肉眼观可见新旧不一的心肌梗死改变,心外膜下冠状动脉主干变厚,切面可见血管壁变厚,管腔内径变小。GVD 的首发临床症状常常是进行性心力衰竭或因心脏缺血而致心性猝死。因此,监测慢性排斥反应主要是对心肌缺血状态即对心肌活性的评估。活性心肌即指细胞结构完整具有代谢活动及收缩能力或潜力的心肌。MR 空间分辨率高,可准确显示人体心脏的解剖结构,包括心腔和房室壁的结构,同时由于 MR 软件的不断升级使其时间分辨率也不断提高,还可准确地反映心内跨瓣血流方式、室壁运动和增厚率、总体和区域射血分数等<sup>[11]</sup>。MRI 被认为是目前测定左室大小、整体和局部心功能的最佳手段<sup>[12]</sup>。

## 3 常规 MRI 技术和电影 MRI

心电门控自旋回波序列(SE)心肌组织的  $T_1$  弛豫时间是心肌信号强度的主要影响因素。急性心肌梗死表现为长  $T_1$  长  $T_2$  信号,最近的技术进展已可采用屏气快速 SE 序列在 7s 内成像显示心肌梗死。据此可检测心肌梗死,但难以区分梗死区和周围水肿。后者属活性心肌。K-空间节段电影 MRI 用于心脏检查可明显缩短检查所需的时间,仅为心脏常规电影的 20%~40%<sup>[13]</sup>。短 TR、短 TE 的梯度回波技术能有效提高信噪比并抑制磁敏感效应,屏气反向心电门控梯度回波序列(GRE)可在一个心动周期采集 15~20 帧图像,具有较高的空间分辨率,并分别获得收缩和舒张末期图像,可准确测量舒张末期室壁厚度(EDWT)收缩期室壁增厚(SWT)。Baer 等<sup>[14]</sup>对常规 MRI 与<sup>18</sup>F-FDG PET 的对比研究显示,舒张期室壁厚度 $<5.5\text{mm}$ 而无收缩期室壁增厚的心肌节段在<sup>18</sup>F-FDG

MRI 还可进行运动负荷或药物应激下局部心肌收缩性或灌注障碍的检查,已有实验证实多巴酚丁胺负荷电影 MRI 与 SPECT 检查结果有良好的相关性,且前者优于多巴酚丁胺负荷超声心动图<sup>[15]</sup>。但是,在心脏移植术后,这种负荷检查显然是不适宜的。

## 4 MRI 心肌标记评价局部心肌功能

由于排斥反应多发生于局部心肌,评价局部心肌功能是十分必要的。MRI 虽可测定心室局部功能,但由于心脏在心动周期中的复杂运动,包括室壁增厚、扭转和跨平面运动,故 MRI 在同一扫描平面上收缩末期和舒张末期所获图像显示的解剖结构不同,这使 MRI 评价局部心功能发生误差。心肌标记法则可以克服这一局限,追踪心肌节段运动和定量评价局部心肌功能<sup>[16-17]</sup>。心肌标记法指扫描时在所获图像上重叠一个磁化栅格,此磁化栅格改变了心肌局部磁化强度,该磁化强度作为一个心肌的组织特性,在整个心动周期中随心肌壁同步运动,栅格内部线的交点作为心肌内的固定参照点,随心肌同步运动,可以显示心脏收缩期室壁运动的旋转部分。节段 K-空间技术及 EPI 可使频谱标记更加准确地示踪心肌的运动状况<sup>[13]</sup>。此技术还可证实缺血心肌与邻近正常心肌压力和紧张度的差别,以及正常和异常心肌收缩顺序的不同<sup>[18]</sup>。

## 5 MRI 评价区域心肌灌注

检出潜在缺血心肌更直接的方法是心肌灌注成像。核医学成像的主要应用是评价缺血性心脏病,所用的示踪剂由心肌捕获,并记录示踪剂注入时的心肌灌注情况。MR 对比剂能无差别的分布于细胞外间隙并迅速从体内排除,所以,为评价心肌灌注状况, MRI 需监测对比剂的早期分布,即要求在静脉注射对比剂后 1~2min 内获得图像。采用的 MR 对比剂有 2 种:  $T_1$  增强对比剂和磁敏感对比剂。前者在  $T_1$ WI 时提高正常灌注心肌的信号强度<sup>[19]</sup>,后者在  $T_2$  或  $T_2^*$ WI 时降低正常灌注心肌的信号强度<sup>[20]</sup>。预备反转-恢复脉冲、对比-预备快速 GRE 序列对  $T_1$  增强对比剂敏感,而驱动平衡、快速 GRE 序列对磁敏感对比剂敏感,其中  $T_1$  对比剂增强、反转-恢复 EPI 较其他方法效果更好。预备脉冲的应用能提高快速 GRE 成像的对比敏感性。增强快速 GRE 成像能在基础和血管扩张状态下显示灌注异常,分析注射对比剂 1min 内的区域心肌 MR 信号强度-时间曲线以评价  $T_1$  增强对比剂在首次通过心脏时的分布情况,灌注异常表现为上升延迟、MR 信号强度峰值较低及曲线斜率减低。近期文献报道了电影 MRI 与动态增强 MRI 结合用于诊断局部心肌收缩功能不全和灌注异常,研究表明,2 种 MRI 方法以及 MRI 方法与核医学灌注成像具有良好的相关性。但现有的快速 GRE 成像的时间分辨率有限,而且仅对 1~3 个层面的监测有效。EPI 则能获得整个心肌和左心室适宜的时间分辨率。

## 6 MRI 评估冠状动脉

1987 年 MRI 流速图应用于临床, 该技术能在一个心动周期内提供 20 余帧相位流速图, 该技术与屏气电影 MRI 结合应用<sup>[21]</sup>, 即产生 MR 流速编码电影 (VEC) 技术。它采用快速 GRE 和团注对比剂, 可显示冠状动脉的主干和大分支, 为明确冠状动脉的通畅性提供了一种无创方法。运动和使用血管舒张剂引起心肌需氧增加, 继而使冠状动脉循环血流量和流速增加, 这种反应称冠状动脉血流储备。在冠状动脉有血流动力学意义的狭窄时, 冠状动脉血流储备丧失或减低。屏气 VEC MR 已显示在运动负荷或应用潘生丁等血管舒张剂后, 冠状动脉血流速度增加。一项研究证明, 正常人静脉注射潘生丁后左前降支的流速储备增加  $3.14 \pm 0.59$  倍。在心脏移植发生 GVD 时, 由于病变发生迅速而弥漫, 必将造成冠状动脉血流动力学意义上的狭窄, 屏气 VEC MRI 将会显示冠状动脉血流储备丧失或减低。呼吸门控 3D 导航冠状动脉造影扫描时间短, 一次扫描 20~30s 可显示整个冠状动脉, 分辨率较高, 该技术和屏气 3D 节段 EPI 以及高分辨率螺旋 MR 的发展将大大促进冠状动脉 MR 血管造影的临床应用<sup>[22]</sup>。

## 7 MRI 检测心肌活性的进展

病变和组织特异性对比剂的开发应用, 如坏死组织亲和性 MR 对比剂 Gdophrin-2 有助于进一步提高 MR 区分可逆性与不可逆性心肌损伤的能力。Gdophrin-2 增强 MRI 可清晰显示不可逆性心肌损害区域, 而 Gd-DTPA 增强则包括了梗死周围的水肿区域。

MR 波谱成像评价移植物活性和排斥反应是大有前途的无创性方法<sup>[23]</sup>。<sup>23</sup>Na MRI 可显示心肌细胞内钠的内环境稳定性。急性心肌缺血后 20~30min 细胞内钠含量增加 2~5 倍, 不可逆性心肌损害再灌注数分钟后细胞内钠浓度不能恢复至正常水平, <sup>23</sup>Na 总量的升高能提示活性组织的部位和范围<sup>[24]</sup>。但该法空间分辨率低, 仅能检测到透壁性心肌活性, 难以区别正常心肌和可逆性心肌。<sup>31</sup>P 心脏波谱 (MRS), 通过测量高能磷酸盐三磷酸腺苷 (ATP) 及磷酸肌酸评价心肌能量代谢, 技术较为成熟, 已由实验向临床过渡。随着高场强 MR 设备逐步进入临床, <sup>31</sup>P 及其他核素对心肌能量 (包括心肌活力) 的代谢分析和临床应用研究, 将极具发展潜力。

在目前评价心肌活性的诸多影像方法中, 核医学心肌显像, 包括负荷<sup>99</sup>锝-MIBI 心肌 SPECT 识别线粒体的完整性, 负荷<sup>201</sup>铊 SPECT 评价心肌细胞膜的完整性, 以及<sup>18</sup>F-FDG PET 检测心肌葡萄糖代谢等已有效地应用于临床, 尤其是 PET 被认为是评价心肌活性的“金标准”。但后者价格昂贵, 近期难以推广。MRI 可综合利用形态、运动及对比增强等多种技术全面检查心肌活性, 尤其是对比增强 MRI 具有较高的时间和空间分辨率, 对评价可逆性和不可逆性心肌损害, 并确定

## 参考文献

- Rubin PJ, Hartman JJ, Hasapes JP, et al. Detection of cardiac transplant rejection with <sup>111</sup>In-labeled lymphocytes and gamma scintigraphy. *Circulation*, 1996, 94: 11298
- 徐巨林, 张玉春, 宋光明, 等. 大鼠移植心脏的心肌、血管病变观察与研究. *山东医科大学学报*, 2000, 38: 286
- Kanno S, Yi-Jen Lin Wu, Paul C, et al. Macrophage accumulation associated with rat cardiac allograft rejection detected by magnetic resonance imaging with ultrasmall superparamagnetic iron oxide particles. *Circulation*, 2001, 104: 934
- Weissleder R, Elizondo G, Wittenberg J, et al. Ultrasmall superparamagnetic iron oxide: characterization of a new class of contrast agents for MR imaging. *Radiology*, 1990, 175: 489
- Azai Y, Blackwell KE, Hirschowitz SL, et al. Initial clinical experience with dextran-coated superparamagnetic iron oxide for detection of lymph node metastases in patients with head and neck cancer. *Radiology*, 1994, 192: 709
- Dodd SL, Williams M, Suhan JP, et al. Detection of single mammalian cells by high-resolution magnetic resonance imaging. *Biophys J*, 1999, 76: 103
- Zhang Y, Dodd SJ, Hendrich KS, et al. Magnetic resonance imaging detection of rat renal transplant rejection by monitoring macrophage infiltration. *Kidney Int*, 2000, 58: 1300
- Kanno S, Lee PG, Dodd SJ, et al. A novel approach using magnetic resonance imaging for the detection of lung allograft rejection. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2000, 120: 923
- Kakio T, Matsumori A, Ono K, et al. Roles and relationship of macrophages and monocyte chemotactic and activating factor/monocyte chemoattractant protein-1 in the ischemic and reperfused rat heart. *Lab Invest*, 2000, 80: 1127
- Ono K, Matsumori A, Futukawa Y, et al. Prevention of myocardial reperfusion injury in rats by an antibody against monocyte chemotactic and activating factor/monocyte chemoattractant protein-1. *Lab Invest*, 1999, 79: 195
- Soldo SJ, Haywood IJ, Norris SL, et al. Method for assessing cardiac function using magnetic resonance imaging. *Biomed Instrum Technol*, 1996, 30: 359
- Kramer CM. Current and future applications of cardiovascular magnetic resonance imaging. *Cardiol Rev*, 2000, 8: 216
- Schulze V, Schick F, Loichat J, et al. Evaluation of K-space segmented cine sequences for fast functional cardiac imaging. *Invest Radiology*, 1996, 31: 512
- Baer FM, Voth E, Schneider CA, et al. Comparison of low-dose dobutamine-gated echo magnetic resonance imaging and positron emission tomography with [<sup>18</sup>F] fluorodeoxyglucose in patients with chronic coronary artery disease. *Circulation*, 1995, 91: 1006
- Sechtem U, Baer FM, Voth E, et al. Stress function MRI: detection of ischemic heart disease and myocardial viability. *JMRI*, 1999, 10: 667
- MacGowan GA, Shapiro EP, Azhai H, et al. Noninvasive measurement of shortening in the fiber and crossfiber directions in the normal human

- 17 Crum WR, Berry E, Ridgway JP, et al. Frequency domain simulation of MR tagging. JMRI. 1998; 8: 1040
- 18 Krammer CR, Lima JAC, Reichek N, et al. Regional differences in function within noninfarcted myocaedum during left ventricular remodeling. Circulation. 1993; 88: 1279
- 19 Pereira RS, Prato FS, Wisenberg G, et al. The use of Gd-DTPA as a maker of myocardial viability in reperfused acute myocardial infarction. Int J Cardiovasc Imaging. 2001; 17: 395
- 20 Sakuma H, Blake LM, Amidon TM, et al. Coronary flow reserve: noninvasive measurement in humans with breath-hold velocity-encoded cine MR imaging. Radiology. 1996; 198: 745
- 21 Jarvinen VM, Kupari MM, Poutanen VP, et al. Right and left atrial

- phasic volumetric function in mildly symptomatic dilated and hypertrophic cardiomyopathy: cine MR imaging assessment. Radiology. 1996; 198: 487
- 22 Sakuma H, Takeda K, Higgins CB. Fast magnetic resonance imaging of the heart. Eur J Radiology. 1999; 29: 101
- 23 Beckmann, Hof Rudin. The role of magnetic resonance imaging and spectroscopy in transplantation: from animal models to man. NMR-Biomedicine. 2000; 13: 329
- 24 Pohost Medvei Razni, et al. Cardiac MR spectroscopy in the new millennium. Rays. 2001; 26: 93

(收稿 2002-12-02)

## ◇病例报告◇

## 颅骨畸形性骨炎并发脑胶质瘤一例

李娜, 陈颖, 贾守强

患者 男, 38 岁。因头痛、呕吐 1 个月并抽搐 3~4 次入院。患者出生时属自然分娩, 头围较大, 并进行性增大。3 年前出现双侧耳聋, 1 个月前出现头痛、呕吐, 并抽搐 3~4 次。查体: 患者身材矮小, 身高 143cm, 头围 68cm, 双侧重度神经性耳聋, 余无明显阳性体征。实验室检查: 血常规、血沉及血钙、磷均正常。碱性磷酸酶 105U(正常值 30~90U)。

颅脑 MRI 检查: 左侧额叶可见一不规则形  $T_1$  等低混杂、 $T_2$  高信号灶, 边界清楚, 大小约 6.8cm×5.8cm×4.5cm, 病灶周边可见轻度水肿, 邻近结构受压变形移位。所示颅骨包括颅底骨弥漫性内外板增厚, 板障增宽, 板障内充填蜂窝状  $T_1$  等低、 $T_2$  高低混杂信号。颅骨最厚处达 3.5cm(图 1、2)。枕大孔变小且不规整, 齿状突增粗并向后上移位。延髓弯曲变形, 信号尚未见异常(图 3)。增强扫描左额叶病灶无强化, 颅骨板障强化明显(图 4)。MRI 诊断: 颅骨畸形性骨炎合并左额叶胶质瘤, 颅底凹陷。行左额叶肿瘤切除术, 切除额叶病灶及骨瓣送病检。病理诊断: 畸形性骨炎, 星形胶质细胞瘤(Ⅱ级)。

讨论 畸形性骨炎是一种慢性进行性骨病, 病因不明, 在中国乃至亚洲发病较少。其主要特征是骨组织结构和化学成分发生异常改变, 致病骨的吸收和形成均异常加速进行。该病多起始于一骨并渐至多骨受累。以骨盆、股骨、颅骨多见。当发生于颅骨时, 头围逐渐增大, 并可出现骨性狮面。颅底因骨质软化而变平, 有的向颅内凹陷, 齿状突上移, 形成颅底凹陷, 严重时增生颅骨压迫颅神经可引发头痛、耳聋及脊髓神经压迫症状。5%~10%可恶变为骨肉瘤、纤维

肉瘤等<sup>[1]</sup>。鉴别诊断主要应与骨纤维异常增殖症相区别。后者发病年龄多较小, 且病变主要为外板和板障的骨质膨大、增厚和囊性变, 血清碱性磷酸酶一般无异常改变。

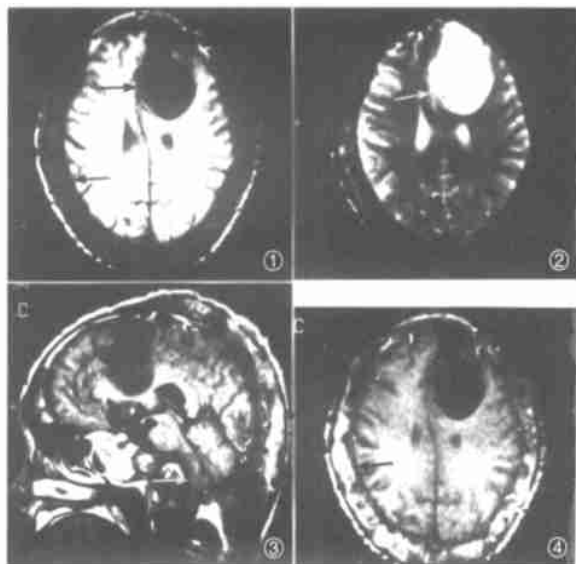


图 1  $T_1$ WI 示左额叶不规则形等低混杂信号灶, 颅骨弥漫性内外板增厚, 板障增宽(↑) 图 2  $T_2$ WI 示左额叶病灶呈高信号(↑) 图 3  $T_1$ WI 增强矢状扫描枕大孔变小不规整, 齿状突增粗后上移位, 延髓弯曲变形(↑) 图 4  $T_1$ WI 增强扫描左额叶病灶未显示强化, 颅骨板障明显强化(↑)

## 参考文献

- 1 曹来宾, 主编. 实用骨关节影像诊断学. 济南: 山东科学技术出版社 1998, 414