

# 心血管磁共振诊断和监测心脏移植后急性排斥反应

谢飞 综述, 李刚 审校

哈尔滨医科大学附属第二医院 心脏外科 (哈尔滨 150086)

**【摘要】** 心脏移植是挽救终末期心脏病患者最有效的方法,而心脏移植后移植物的急性排斥反应是威胁患者术后长期生存最大的问题。心内膜活检是目前公认诊断急性排斥反应的金标准,但这种有创检查可能由于样本大小受限以及取材部位的差异而带来抽样误差,使活检诊断结果与实际发生排斥反应的严重程度产生显著差异。因此,我们需要一种无创的可反复施行的方法来准确诊断和监测心脏移植后移植物的急性排斥反应。心血管磁共振不但可以从成像上直接观察到排斥反应发生的组织变化,还能通过评估  $T_2$  弛豫时间和细胞标记技术、心脏功能性参数变化以及形态学变化等多角度监测和诊断急性排斥反应。

**【关键词】** 磁共振;心脏移植;排斥反应

## Diagnosis and Monitoring of Acute Heart Transplant Rejection with Cardiovascular Magnetic Resonance

XIE Fei, LI Gang

Department of Cardiac Surgery, The Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150086, P. R. China

Corresponding author: LI Gang, Email: gangli73@163.com

**【Abstract】** Heart transplantation is a most efficacious therapy for end-stage heart failure, but acute rejection (AR) is the biggest problem to threat longer-term survival of post-transplant patients. Currently, endomyocardial biopsy is the gold standard for the diagnosis of AR. Due to limited sample size and different tissue locations, this invasive examination may cause sampling error and significant difference between biopsy-based diagnosis and AR severity. Therefore, we need a noninvasive and repeatable method to accurately diagnose and monitor AR after heart transplantation. Cardiovascular magnetic resonance can not only observe histological changes directly from the imaging when AR occurs, but also monitor and make diagnosis of AR by evaluating  $T_2$  relaxation time, cell labeling, cardiac functional parameters and morphological changes.

**【Key words】** Magnetic resonance imaging; Heart transplantation; Rejection

**【Foundation item】** Natural Science Foundation of Heilongjiang Province of China (D201173)

心脏移植是挽救终末期心脏病患者最有效的方法,而心脏移植后移植物的急性排斥反应是威胁患者术后长期生存的最大问题。随着免疫抑制治疗和器官保存技术的进步,移植后的患者生存率和生活质量已有明显改善。但在手术后的6个月中,40%~70%的患者仍将出现急性细胞排斥反应<sup>[1]</sup>。因此,寻求一种无创、可反复施行的方法来准确监测心脏移植后移植物的急性排斥反应至关重要。急性排斥反应的传统诊断方法是心内膜活检(endomyo-

cardial biopsy),这种方法至今仍是排斥反应确诊和分级的“金标准”。国际心肺移植协会(ISHLT)以此为基准制订了排斥反应的分级系统<sup>[2]</sup>。这种有创检查不仅可能导致诸如穿刺点血肿、心律失常、三尖瓣反流、右束支传导性阻滞及肺栓塞等严重并发症<sup>[3-4]</sup>,也可能由于样本大小受限以及取材部位差异而带来抽样误差,导致活检结果与实际发生急性排斥反应的严重程度产生显著差异。Wu等<sup>[5-6]</sup>研究发现,巨噬细胞浸润最先出现在右心室外部区域和左心室的心包膜,并且排斥反应在空间上具有高度的不均一性。另外,发生在移植各区域的排斥反应严重程度是不一致的。对于移植术后生存时间较长的患

者,早期反复活检会造成心内膜瘢痕,从而严重影响后期活检的准确性<sup>[7]</sup>,从而对心内膜活检的时效性和准确性提出了质疑。活检结果与实际发生急性排斥反应的严重程度不一致,使患者更需要一种可靠而无创的方法来监测和诊断急性排斥反应。

心血管磁共振成像(cardiac magnetic resonance, CMR)比超声心动图和核素扫描具有更高的时间分辨率、空间分辨率和软组织分辨率,同时具有可重复性强、无创伤等特点,可以更直观地了解心脏在发生排斥反应时的变化<sup>[8]</sup>。当急性排斥反应发生时,T细胞介导的炎症反应导致心肌水肿和肌细胞损害,通过超微顺磁氧化铁(ultrasmall superparamagnetic iron oxide,USPIO)活体标记免疫细胞,特别是单核/巨噬细胞,我们可以全方位观察到排斥发生的范围和严重程度。在排斥反应发生早期,虽然局部心肌受累,但各项生理指标并无明显变化。CMR还可对室壁运动进行形态学及力学分析,这种谐波相位(HARP)的力学分析能够更早发现局部心肌收缩和舒张的细微变化<sup>[9]</sup>。本文将回顾近年来应用磁共振诊断心脏移植后急性排斥反应的研究进展及其在未来研究中的潜力。

## 1 $T_1$ 加权

### 1.1 $T_1$ 加权成像与弛豫时间

$T_1$ 加权的CMR受心肌含水量的影响。排斥反应发生时,心肌细胞及间质的水肿造成组织含水量增高,弛豫时间延长。 $T_1$ 加权采用短TR(重复时间),短TE(回波时间),弛豫时间越长导致磁共振信号强度越低。Nishimura等<sup>[10]</sup>研究显示,发生排斥反应的犬心脏比无排斥反应的心脏的 $T_1$ 弛豫时间显著延长。但由于 $T_1$ 加权扫描对组织含水量的相对不敏感和低信号的特性,使其无法准确区分正常和异常软组织。

### 1.2 对比剂增强的 $T_1$ 加权成像

顺磁类对比剂以基于钆的螯合物钆喷酸二甲葡胺(Gd-DTPA)为代表,作为小分子Gd螯合物,Gd-DTPA进入人体内后不与血浆蛋白结合,渗透压高,迅速进入细胞外间隙,从肾脏排出,体内留存时间短,主要用于缩短组织 $T_1$ 弛豫时间,用于 $T_1$ 加权成像。可以通过静脉注射钆对比剂增强信号强度,获得 $T_1$ 加权成像。Taylor等<sup>[11]</sup>研究发现试验前已被心内膜活检证明存在排斥反应的心肌,通过对比剂增强缩短了组织的弛豫时间,组织信号强度明显增加。Almenar等<sup>[12]</sup>在40例患者中运用Gd-DTPA对比剂来进行增强扫描,通过心内膜活检证明存在

心肌细胞坏死的患者中对对比剂摄取明显升高。由于 $T_1$ 和 $T_2$ 加权成像的局限性,在心肌出现严重损伤及坏死时,单纯应用 $T_1$ 或 $T_2$ 成像均不能准确判断心肌的活性,Li等<sup>[13]</sup>的研究运用交替进行 $T_1 \sim T_2$ 磁共振成像对心肌活力做出了准确的判定。

## 2 $T_2$ 加权

### 2.1 $T_2$ 加权成像与 $T_2$ 弛豫时间

$T_2$ 加权扫描采用长TR(重复时间),长TE(回波时间)。组织的高含水量导致弛豫时间越长,信号强度越高。因为这个特性, $T_2$ 加权成像在临床上能够检测出心肌炎等炎症疾病。 $T_2$ 弛豫时间是一个在射频脉冲停止后横向磁化矢量减少的过程,在正常心肌组织中这是一个相对常量。在心肌梗死模型、心肌炎模型和急性排斥反应的动物模型中, $T_2$ 弛豫时间的延长与组织的高含水量有关。Marie等<sup>[14]</sup>研究发现在活检证明已经存在中度排斥反应的68例患者中, $T_2$ 弛豫时间高于正常(56 ms),从而对排斥反应做出了准确监测(敏感性89%,特异性70%),而那些异常的 $T_2$ 弛豫时间值也对随之进行的心内膜活检确诊提供了强有力的预测。Usman等<sup>[15]</sup>的研究也显示,排斥反应组患者的平均 $T_2$ 弛豫时间为(60.1±2.1)ms,而非排斥反应组为(52.8±2.7)ms。Bonnemains等<sup>[16]</sup>研究显示,当 $T_2$ 弛豫时间大于60 ms时,排斥反应发生的风险将迅速增加。

但是在心脏移植后的初期,心肌细胞和间质的水肿并不一定是由于急性排斥反应导致的,术前器官保护和心肌缺血以及围手术期正常的炎症也可能导致同样的后果。Pereira等<sup>[17]</sup>研究显示,在移植后的第1周,心肌壁短暂增厚可能反映了心肌水肿与冷缺血时间长短有关,而不是因为排斥反应。而摘取猪心脏的过程中应用心肌保护液也可能导致严重的心肌水肿<sup>[18]</sup>。但Marie等<sup>[14]</sup>的进一步研究显示,通过免疫抑制治疗, $T_2$ 弛豫时间逐渐恢复了正常。这些研究并无确切肯定的结果,因此在围手术期我们无法单纯通过 $T_2$ 弛豫时间的延长来诊断心脏移植早期发生的是正常的炎症反应心肌水肿还是急性排斥反应。

### 2.2 顺磁性对比剂增强的 $T_2$ 加权成像

尽管基于钆的对比剂在分子和细胞成像中扮演着重要的角色,但如今大多数对于细胞成像的研究都要依赖于弛豫效能更加优异的USPIO或超顺磁氧化铁(superparamagnetic iron oxide,SPIO)。这种微粒是一种网状内皮系统对比剂,通常由氧化铁核心和葡聚糖螯合而成,直径在10~30 nm(USPIO)

到几百纳米(SPIO)之间,可缩短  $T_1$ 、 $T_2$  弛豫时间,具有在血中半衰期长和被组织中巨噬细胞吞噬两个重要特性。在高信号强度的  $T_2$  加权成像中应用这种对比剂,使特定的细胞可视化成为可能。免疫细胞(主要是单核/巨噬细胞)很容易通过直接静脉注射 USPIO 而被标记,而不需要细胞离体或培养。Liu 等<sup>[19]</sup> 研究显示这种新型的纳米微粒对 T 细胞标记效果高达 90% 以上。同时它具有低毒性,良好的生物相容性和生物降解能力,铁通过合并到体内源性铁池而被代谢掉。基于 USPIO 的对比剂“菲立磁(Feridex)”已经被 FDA 批准应用于人体,这就使这种基于临床磁共振标记技术的方法来诊断和监测心脏移植后急性排斥反应变得更为可行。

对比剂可以对  $T_2$  弛豫时间的改变和成像结果两个方面作对比分析。当排斥反应出现时,免疫细胞,主要是单核细胞/巨噬细胞在心肌局部区域出现,通过静脉注射 USPIO 后,排斥反应发生区域的巨噬细胞吞噬 USPIO 微粒,使局部组织弛豫时间发生变化,通过磁共振扫描成像检测出弛豫时间的改变和具体参数。Johansson 等<sup>[20]</sup> 的动物实验显示,在大鼠心脏移植后 2 d,同样注射 USPIO 后,同种异体移植组和同基因移植组中的心肌组织信号强度就已经开始出现不同;而在术后第 6 d,两个实验组心肌组织的信号强度出现了明显的不同。Wu 等<sup>[6]</sup> 研究发现,在静脉注射 USPIO 标记 1 d 后,通过  $T_2$  加权成像,就能在移植心脏上看到斑块样的低信号区域;通过病理学染色的确认,低信号的暗色区域就是大量吞噬氧化铁微粒后的巨噬细胞。CMR 在排斥反应治疗后的评估中也起着重要作用,Wu 等<sup>[21]</sup> 通过氯膦酸二钠的脂质体(clodronate-liposomes)耗尽循环中的单核/巨噬细胞,使排斥反应明显缓解,通过 CMR 可以评估治疗效果。

### 3 形态学及力学

急性排斥反应发生时,无论是动物实验还是人体检查的结果均提示心肌壁厚度增加<sup>[22-23]</sup>。磁共振可以敏感地发现这种心肌形态学上的改变。但是,这无法作为排斥反应存在或者鉴定严重程度的证据。当心肌细胞已经开始出现损伤时,从排斥反应发生到后期之前,我们无法从心肌的收缩/舒张功能及其他磁共振参数中发现明显变化。在心肌收缩功能轻度改变的早期,通过磁共振形态学标记对某些范围的组织变形进行观察,发现局部心肌壁运动及力学上的细微改变,可以进行力学分析量化。动物实验证明,早期出现的局部功能的损失与排斥反应

有很大关系<sup>[6]</sup>。Markl 等<sup>[24]</sup> 的研究显示,与无排斥反应发生的患者相比,排斥反应患者的心脏收缩、舒张半径和长轴上的不同步性明显增加。尽管这些参数非常有意义,但力学分析不能直接辨认轻度缺陷的心脏,因为即使是健康心脏在左心室心肌的不同区域也存在许多变异力。

### 4 展望

诸多心血管磁共振的变量向我们展示了与心脏移植后急性排斥反应之间的关联。其中最有力的是  $T_2$  弛豫时间的评估与 USPIO 标记技术的  $T_2$  加权成像。随着磁共振硬件设备和扫描技术的不断改进,未来  $T_2$  弛豫时间评估应用于常规检查成为可能。而随着 USPIO 对比剂“菲立磁”应用于临床,未来还将可能出现更多不同种类的对比剂,Flögel 等<sup>[25]</sup> 将氟-19( $^{19}\text{F}$ )作为对比剂应用于磁共振成像,取得了显著的效果,这将使我们的标记技术更为先进。同时,磁共振对心脏功能的判断,诸如心室收缩/舒张功能损失的计算,局部室壁运动的力学和形态学分析,将会成为辅助诊断心脏移植排斥反应的有力补充。我们认为,单一的通过心内膜活检结果来诊断排斥反应是不准确的,磁共振的诊断标准将会是一个系统的评分,未来的研究需要联合多种 CMR 数据结果进行移植排斥反应系统评分,从而改善磁共振对检测心脏移植排斥反应的敏感性和准确性<sup>[26]</sup>。而只有在磁共振诊断不能排除排斥反应的情况下,才需要进行心内膜活检。

### 参考文献

- 1 Lindenfeld J, Miller GG, Shakar SF, et al. Drug therapy in the heart transplant recipient: part II: immunosuppressive drugs. *Circulation*, 2004, 110(25): 3858-3865.
- 2 Stewart S, Winters GL, Fishbein MC, et al. Revision of the 1990 working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart rejection. *J Heart Lung Transplant*, 2005, 24(11): 1710-1720.
- 3 Baim DS. Endomyocardial biopsy. In: Baim DS, Grossman W, editors, eds. Grossman's Cardiac Catheterization, Angiography, and Intervention. 6th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2000. 198-205.
- 4 From AM, Maleszewski JJ, Rihal CS. Current status of endomyocardial biopsy. *Mayo Clin Proc*, 2011, 86(11): 1095-1102.
- 5 Wu YL, Ye Q, Foley LM, et al. In situ labeling of immune cells with iron oxide particles: an approach to detect organ rejection by cellular MRI. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103(6): 1852-1857.
- 6 Wu YL, Ye Q, Sato K, et al. Noninvasive evaluation of cardiac allograft rejection by cellular and functional cardiac magnetic resonance. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2009, 2(6): 731-741.
- 7 Baraldi-Junkins C, Levin HR, Kasper EK, et al. Complications of endomyocardial biopsy in heart transplant patients. *J Heart Lung*

- Transplant*, 1993, 12(1 Pt 1): 63-67.
- 8 Bellenger NG, Burgess MI, Ray SG, *et al.* Comparison of left ventricular ejection fraction and volumes in heart failure by echocardiography, radionuclide ventriculography and cardiovascular magnetic resonance; are they interchangeable? *Eur Heart J*, 2000, 21(16): 1387-1396.
  - 9 Castillo E, Osman NF, Rosen BD, *et al.* Quantitative assessment of regional myocardial function with MR-tagging in a multi-center study: interobserver and intraobserver agreement of fast strain analysis with Harmonic Phase(HARP) MRI. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2005, 7(5): 783-791.
  - 10 Nishimura T, Sada M, Sasaki H, *et al.* Identification of cardiac rejection with magnetic resonance imaging in heterotopic heart transplantation model. *Heart Vessels*, 1987, 3(3): 135-140.
  - 11 Taylor AJ, Vaddadi G, Pfluger H, *et al.* Diagnostic performance of multisequential cardiac magnetic resonance imaging in acute cardiac allograft rejection. *Eur J Heart Fail*, 2010, 12(1): 45-51.
  - 12 Almenar L, Igual B, Martinez-Dolz, *et al.* Utility of cardiac magnetic resonance imaging for the diagnosis of heart transplant rejection. *Transplant Proc*, 2003, 35(5): 1962-1964.
  - 13 Li G, Dai GP, Xiang B, *et al.* Mapping myocardial viability using interleaved T1-T2 weighted imaging. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2004, 20(2): 135-143.
  - 14 Marie PY, Angioi M, Carteaux JP, *et al.* Detection and prediction of acute heart transplant rejection with the myocardial T2 determination provided by a black-blood magnetic resonance imaging sequence. *J Am Coll Cardiol*, 2001, 37(3): 825-831.
  - 15 Usman AA, Taimen K, Wasielewski M, *et al.* Cardiac magnetic resonance T2 mapping in the monitoring and follow-up of acute cardiac transplant rejection: a pilot study. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2012, 5(6): 782-790.
  - 16 Bonnemains L, Villemin T, Escanye JM, *et al.* Diagnostic and prognostic value of MRI T2 quantification in heart transplant patients. *Transpl Int*, 2014, 27(1): 69-76.
  - 17 Pereira NL, Zile MR, Harley RA, *et al.* Myocardial mechanisms causing heart failure early after cardiac transplantation. *Transplant Proc*, 2006, 38(9): 2999-3003.
  - 18 Albers J, Schroeder A, de Simone R, *et al.* 3D evaluation of myocardial edema: experimental study on 22 pigs using magnetic resonance and tissue analysis. *Thorac Cardiovasc Surg*, 2001, 49(4): 199-203.
  - 19 Liu L, Ye Q, Wu Y, *et al.* Tracking T-cells in vivo with a new nano-sized MRI contrast agent. *Nanomedicine*, 2012, 8(8): 1345-1354.
  - 20 Johansson L, Johnsson C, Penno E, *et al.* Acute cardiac transplant rejection: detection and grading with MR imaging with a blood pool contrast agent--experimental study in the rat. *Radiology*, 2002, 225(1): 97-103.
  - 21 Wu YL, Ye Q, Eytan DF, *et al.* Magnetic resonance imaging investigation of macrophages in acute cardiac allograft rejection after transplantation. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2013, 6(6): 965-973.
  - 22 Kurland RJ, West J, Kelley S, *et al.* Magnetic resonance imaging to detect heart transplant rejection: sensitivity and specificity. *Transplant Proc*, 1989, 21(1 Pt 3): 2537-2543.
  - 23 Walpoth BH, Muller MF, Celik B, *et al.* Assessment of cardiac rejection by MR imaging and MR-spectroscopy. *Eur J Cardiothorac Surg*, 1998, 14(4): 426-430.
  - 24 Markl M, Rustogi R, Galizia M, *et al.* Myocardial T2-mapping and velocity mapping: changes in regional left ventricular structure and function after heart transplantation. *Magn Reson Med*, 2013, 70(2): 517-526.
  - 25 Flögel U, Su S, Kreideweiss I, *et al.* Noninvasive detection of graft rejection by in vivo (19)F MRI in the early stage. *Am J Transplant*, 2011, 11(2): 235-244.
  - 26 Butler CR, Thompson R, Haykowsky M, *et al.* Cardiovascular magnetic resonance in the diagnosis of acute heart transplant rejection: a review. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2009, 11: 7.

收稿日期: 2013-12-18

编辑: 刘雪梅