

## 结缔组织疾病心脏损害的磁共振诊断价值及研究进展\*

王进<sup>1</sup> 杨志刚<sup>1</sup> 郭应坤<sup>2</sup> 许华燕<sup>2</sup> 师轲<sup>1</sup> 李媛<sup>1</sup>

**[摘要]** 结缔组织疾病(CTD)是一大类因自身免疫机制失调所致的慢性炎症性免疫性疾病,可累及全身多系统、多器官,包括心脏。心脏各种结构在CTD多种病理生理机制共同作用下均可受累,并以亚临床损害多见。临床上,CTD患者一旦出现心力衰竭,往往提示预后不良。心脏磁共振是一种非侵入性、可重复性强的成像技术,在评价CTD患者心脏形态及功能、心肌水肿、微循环灌注及心肌纤维化方面提供了重要的临床价值。本文就心脏磁共振在CTD患者心脏损害中的诊断价值及研究进展予以综述。

**[关键词]** 结缔组织疾病;磁共振成像;诊断

**DOI:**10.13201/j.issn.1001-1439.2021.03.019

**[中图分类号]** R445.2 **[文献标志码]** A

### The diagnostic value and research advance of magnetic resonance imaging in connective tissue disease with cardiac injury

WANG Jin<sup>1</sup> YANG Zhigang<sup>1</sup> GUO Yingkun<sup>2</sup> XU Huayan<sup>2</sup> SHI Ke<sup>1</sup> LI Yuan<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>Department of Radiology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, 610041, China; <sup>2</sup>Department of Radiology, West China Second Hospital, Key Laboratory of Obstetric & Gynecologic and Pediatric Diseases and Birth Defects of Ministry of Education)

Corresponding author: LI Yuan, E-mail: dr.liyuan@163.com

**Summary** Connective tissue disease(CTD) represents a heterogeneous group of chronic inflammatory autoimmune disorders derived from an auto-immunological deregulation and characterized by multisystem and multiorgan involvement, including the heart. Various cardiac structures can be affected by multiple pathophysiological mechanisms of CTD, and subclinical cardiac damage is more common. Once it becomes heart failure clinically, patients may present with a poor prognosis. Cardiac magnetic resonance (CMR) is a non-invasive and highly reproducible imaging technique that provides important clinical value in evaluating cardiac morphology and function, myocardial edema, microcirculation perfusion, and myocardial fibrosis in CTD patients. This review focuses on the diagnostic value and research progress of CMR in CTD patients with the cardiac injury.

**Key words** connective tissue disease; magnetic resonance imaging; diagnosis

结缔组织疾病(connective tissue disease, CTD)包括类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)、系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)、特发性炎性肌病(idiopathic inflammatory myopathy, IIM)、系统性硬化病(systemic sclerosis, SSc)、混合性结缔组织疾病(mixed connective tissue disease, MCTD)、干燥综合征(sjögren syndrome, SS)等,是一大类因自身免疫机制失调所致的慢性炎症性免疫性疾病,可累及全身多个系统、器官,包括心脏<sup>[1-2]</sup>。CTD可累及8%的普通人群,且78%的患者为女性<sup>[3]</sup>。此外,本病

患者心血管受累的发病率高达70%<sup>[4]</sup>。多种病理生理机制如异常的心血管反应、加速的动脉粥样硬化、微血管或大血管受损所致的心肌缺血、心肌淀粉样沉积等均可导致心脏各种结构受累,包括心肌、心包、心脏传导系统及瓣膜<sup>[5-6]</sup>。临床上,心脏受累的CTD患者大多起病隐匿、病程缓慢,可以从完全无症状或轻微症状进展至急性、显著症状,包括心肌梗死、心力衰竭和(或)严重心律失常。患者一旦出现临床显著症状,预示着心肌受损严重且预后不良<sup>[7]</sup>。因此,提高对本病的认识,早期检测CTD患者心脏损害并及时给予恰当的治疗,对改善患者预后尤为重要。

#### 1 CTD心脏损害的发病机制

CTD心脏损害的发病机制较为复杂,迄今尚未完全阐明。多数学者认为CTD患者心脏损害与自身免疫机制失调及慢性炎症有关。CTD免疫复

\*基金项目:四川大学华西医院学科卓越发展1·3·5工程项目(No:ZYGD18013)

<sup>1</sup>四川大学华西医院放射科(成都,610041)

<sup>2</sup>四川大学华西第二医院放射科 出生缺陷与相关妇女儿童教育部重点实验室

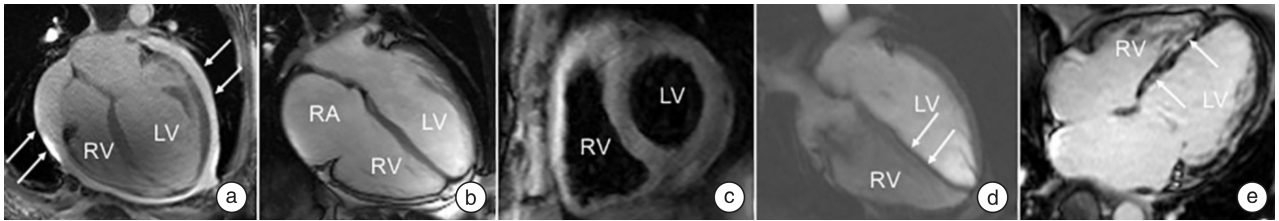
通信作者:李媛, E-mail: dr.liyuan@163.com

合物沉积在心脏不同部位可引起自身免疫炎症反应并激活补体<sup>[8]</sup>;持续的炎症所造成的氧化应激,以及细胞因子诱导的成纤维细胞活性增加,可以导致心肌胶原沉积及心肌间质纤维化<sup>[9]</sup>。此外,慢性炎症导致血液中单核细胞聚集,并促进细胞间黏附分子上调、促炎细胞因子释放和基质降解酶产生,进一步导致血管内皮功能障碍,并早期启动冠状动脉粥样硬化<sup>[10]</sup>。多种机制共同作用导致CTD患者早发冠状动脉粥样硬化和心脏各种结构包括心肌、心包、传导系统及心脏瓣膜病变的发生和发展。

## 2 CTD心脏损害的检查方法

临床上多种检查方法可用于检测CTD患者心脏受累,如心内膜活检、血液生化检查、心电图、超声心动图、放射性核素心肌显像及心脏磁共振

(cardiac magnetic resonance, CMR)。心内膜活检是诊断心肌损伤的金标准,但因有创性限制了其在临床的常规应用<sup>[11]</sup>。血清生物学标志物、心电图在诊断CTD患者心肌损伤中具有一定的价值,但检测早期及亚临床心脏损害敏感性较低<sup>[12]</sup>。超声心动图可用于评价心脏形态及功能、肺动脉压力等。此外,新兴发展的超声斑点追踪技术在早期检测亚临床心功能损伤中发挥着重要的临床价值,但该检查受声窗限制,且依赖于操作者水平。放射性核素心肌显像可无创性评价患者心肌灌注,但该检查空间分辨率低、检查时间长,且具有一定辐射<sup>[11]</sup>。近年来,CMR凭借无创、无辐射、可重复性强等优点,被用于评价CTD患者心脏形态及功能、心肌组织特征及冠状动脉微循环功能等<sup>[14]</sup>(图1)。



a:男,20岁,SLE患者,CMR平扫示左心室增大,箭头示心包少-中量积液;b:女,45岁,IIM患者,CMR平扫示右心房、右心室增大;c:女,28岁,MCTD患者,CMR黑血序列示左、右心室心肌水肿;d:女,22岁,SLE患者,箭头示室间隔心内膜下灌注缺损;e:女,51岁,SS患者,箭头示室间隔斑片状延迟强化灶。

图1 CTD患者CMR图像

Figure 1 CMR images in CTD patients

## 3 CMR在CTD心脏损害中的应用

### 3.1 CMR检测心脏形态及功能改变

CMR无需使用造影剂就可定量测量CTD患者心室容积和射血分数,可重复性高。因右心室复杂的解剖及收缩模式,使得CMR对CTD患者右心室形态及功能的评价更具有特殊意义。与超声心动图相比,CMR被认为是准确测量右心室功能和心腔大小的金标准<sup>[14]</sup>。Giles等<sup>[15]</sup>使用CMR评价RA患者及正常对照者左心室功能,发现RA患者左心室质量较正常对照者降低了26g,而左心室射血分数、心输出量及每搏输出量均较对照者降低。此外,两组之间左心室收缩末期容积及舒张末期容积无明显差异。这些发现支持RA患者可能通过降低心肌质量而不是心肌肥大进展为心力衰竭的结论。近年来,CMR组织追踪技术克服了磁共振心肌标记技术和谐波相位技术的不足,通过定量测量3种不同方向(径向、周向和纵向)的应力参数来评价CTD患者的心肌应变,并早期检测CTD患者亚临床心脏损害,敏感性更高。Wang等<sup>[16]</sup>研究表明,CMR组织追踪技术可优先于左心室射血分数早期检测到CTD患者左心室心肌应变异常。此外,Huber等<sup>[17]</sup>应用CMR组织追踪技术发现无临床症状的IIM患者右心室整体峰值应力较正常

对照者降低,提示IIM患者亚临床右心室功能损伤。

### 3.2 CMR检测心肌水肿

心肌水肿是急性心肌损伤的重要特征之一,与炎症或心肌梗死有关。水肿可以改变心肌的T2弛豫时间,因此可以被CMR T2加权成像检测,这对于指导CTD患者药物治疗至关重要。在T2加权序列成像上,CTD患者心肌水肿表现为高信号,可以提示心肌炎和(或)梗死急性期的心肌水肿<sup>[18]</sup>。此外,早期T1加权成像和晚期延迟成像(late gadolinium-enhancement, LGE)在心肌炎的诊断中也具有重要价值。Mahrholdt等<sup>[19]</sup>通过联合CMR T2加权、早期T1加权和LGE多种成像方法检测出心肌炎的敏感性、特异性及准确性较高,分别为76%、95.5%和85%。近年来,定量T1值和T2 mapping技术可以基于信号的绝对值而不是相对信号强度的差异来鉴别水肿心肌及非水肿心肌,具有较高的灵敏度。Zhang等<sup>[20]</sup>采用CMR T2 mapping技术评价24例SLE患者和12名健康对照者的心肌,发现疾病活动性较低的SLE患者在心功能正常情况下T2值较对照者明显增高,表明T2 mapping技术在疾病不活跃且心功能正常的SLE患者中可早期检测水肿心肌。Verhaert等<sup>[21]</sup>

研究将 T2 值等于 62 ms 作为 T2 mapping 技术诊断心肌水肿的临界值。

### 3.3 CMR 检测心脏微循环异常

CMR 心肌灌注成像可用于评价心肌微血管病变情况,该技术采用 GRE 序列与 Gd-DTPA 对比剂相结合,在注射对比剂的同时进行单次屏气扫描,采集的图像通过后处理软件可获得时间-心肌信号曲线及相应的灌注参数,包括最大上升斜率、达峰时间及最大峰值信号强度<sup>[22-23]</sup>。CTD 患者心肌微循环损伤是心脏疾病进展的主要事件之一,尤其在 SSc 中多见,也存在于其他疾病中,如肌炎、SLE 和血管炎<sup>[24]</sup>。研究发现,CTD 自身免疫炎症可累及冠状动脉小分支,使得血液循环中的免疫复合物沉积于血管壁,造成血管内膜增厚和血栓形成,并伴有大量的炎性细胞浸润,造成冠状动脉微小分支管腔的狭窄,进而导致心肌微循环功能异常,随病程进展可出现心脏收缩和舒张功能障碍,最终发展为不可逆性心力衰竭<sup>[25]</sup>。Vignaux 等<sup>[26]</sup>采用 CMR 首过灌注成像评价 SSc 患者,发现静息期患者节段性灌注缺损与任何心外膜冠状动脉分布的特定区域并不匹配,这些节段性灌注缺损在给予钙通道阻滞剂治疗两周后改善,提示微血管疾病导致 SSc 患者心肌灌注异常。

### 3.4 CMR 检测心肌纤维化

CMR 是定量检测心肌纤维化的参考标准,可用于评估心力衰竭的潜在病因。心肌纤维化检测的首选时间是给予钆剂后 15~20 min,此时瘢痕、正常心肌和血池之间差异最大。无论是急性还是陈旧性瘢痕均可储留对比剂,并表现为高信号。LGE 诊断 CTD 患者心肌纤维化具有较高的诊断价值。未被超声心动图或核素心肌显像诊断的心肌纤维化,在肌炎、SLE、RA、结节病和 SSc 中均有报道<sup>[27]</sup>。与之相比,CMR 可以检测到 1 cm<sup>3</sup> 组织中的梗死,有利于诊断其他影像检查方法漏诊的心肌瘢痕和弥漫性心肌纤维化。此外,CMR 还可以鉴别缺血性(与冠状动脉分布相匹配的心内膜下或透壁 LGE)和非缺血性心肌纤维化(与冠状动脉分布不匹配的斑片状、心外膜下或心肌内 LGE)<sup>[5]</sup>。CTD 患者 LGE 多分布于心肌内或心外膜下,呈斑片状强化,并未出现缺血性心脏病的典型 LGE 模式(心内膜下或闭塞血管供血区域的心肌透壁损伤)<sup>[5]</sup>。尽管如此,在评价 CTD 心肌纤维化时,仍需排除冠状动脉疾病所致的心肌纤维化。

传统的 CMR 延迟增强图像上,由于缺乏正常心肌作为对比,肉眼很难识别灰阶差异小的纤维化组织,可能会遗漏弥漫性心肌纤维化。新的 CMR 方法,如 T1 mapping 技术可定量测量 T1 值,客观反映病变心肌的信号改变,在测量病变心肌增强前 T1 值、增强后 T1 值及血细胞比容的基础上,计算

出细胞外容积分数(extracellular volume fraction, ECV),从而对显示困难的小病灶进行定量分析<sup>[17,28]</sup>。Yu 等<sup>[29]</sup>采用 CMR T1 Mapping 技术发现无临床症状的 IIM 患者 Native T1 值及 ECV 值高于正常对照者,表明 T1 Mapping 技术在早期检测亚临床期的 IIM 患者心肌纤维化中具有重要价值,可指导临床医生早期采取干预措施。

### 4 CMR 评价 CTD 患者心脏损害的临床意义

CMR 评价 CTD 患者心脏损害的临床意义表现为<sup>[13]</sup>:①早期诊断亚临床患者心脏受累,包括心肌炎症、微循环灌注异常、弥漫性或局限性心肌纤维化;②评价心脏疾病的急、慢性程度;③准确获取心脏组织特征,而这些特征无法通过超声、放射性核素心肌显像获得;④识别高危患者,并评估药物的治疗效果和与心脏毒性相关的不良反应(因全身性疾病对心脏的影响及系统性炎症治疗药物对心脏的负担,CTD 患者需要长期心脏监测);⑤根据美国心脏病学会/美国心脏协会指南标准,CMR 一旦检测出患者的心脏病变,临床医生可早期采取恰当的干预措施,此外,若在静息期检测出心肌炎症,提示需重新调整风湿免疫药物或增加对心脏的药物治疗。

### 5 小结

CTD 是一大类可累及心脏各种结构的慢性炎症性自身免疫性疾病,一旦进展为心力衰竭,往往提示预后不良。此外,心血管疾病事件的死亡比例已导致 CTD 患者与普通人群的病死率差距扩大,而目前尚未实现对本病患者有效、无创的心功能筛查。因此,早期诊断、适当预防及治疗 CTD 心脏损害对改善预后、降低远期病死率至关重要。CMR 凭借空间分辨率及时间分辨率高、组织特异性强等优点,通过“一站式扫描”可实现对 CTD 患者心脏形态及功能、心肌水肿、微循环灌注和心肌纤维化等多参数评价,在早期诊断本病心脏损害,尤其是亚临床期心脏损害中发挥着重要的临床价值。

### 参考文献

- [1] Fernandez AP. Connective tissue disease: current concepts[J]. *Dermatol Clin*, 2019, 37(1): 37-48.
- [2] Prasad M, Hermann J, Gabriel SE, et al. Cardiorheumatology: cardiac involvement in systemic rheumatic disease[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2015, 12(3): 168-176.
- [3] Mavrogeni SI, Markousis-Mavrogenis G, Koutsogeorgopoulou L, et al. Pathophysiology and imaging of heart failure in women with autoimmune rheumatic diseases[J]. *Heart Fail Rev*, 2019, 24(4): 489-498.
- [4] Manes MT, Guzzo D, Rizzo M, et al. Cardiovascular disease in early collagen diseases[J]. *Minerva Cardioangi*, 2006, 54(1): 151-158.
- [5] Mavrogeni SI, Kitas GD, Dimitroulas T, et al. Cardiovascular magnetic resonance in rheumatology: Current status and recommendations for use[J]. *Int J Cardiol*,

- 2016,217:135-148.
- [6] 郑顺文,仇兴标. 系统性红斑狼疮合并冠心病的临床特点及治疗现状[J]. 临床心血管病杂志,2019,35(5):473-475.
- [7] Smolenska Z, Barraclough R, Dorniak K, et al. Cardiac involvement in systemic sclerosis: diagnostic tools and evaluation methods[J]. *Cardiol Rev*, 2019, 27(2):73-79.
- [8] Jain D, Halushka MK. Cardiac pathology of systemic lupus erythematosus[J]. *J Clin Pathol*, 2009, 62(7):584-592.
- [9] Mavrogeni S, Dimitroulas T, Sfikakis PP, et al. Heart involvement in rheumatoid arthritis: multimodality imaging and the emerging role of cardiac magnetic resonance[J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2013, 43(3):314-324.
- [10] Castaneda S, Gonzalez-Juanatey C, Gonzalez-Gay MA. Inflammatory arthritis and heart disease [J]. *Curr Pharm Des*, 2018, 24(3):262-280.
- [11] Mavrogeni SI, Sfikakis PP, Koutsogeorgopoulou L, et al. Cardiac tissue characterization and imaging in autoimmune rheumatic diseases[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2017, 10(11):1387-1396.
- [12] Jayakumar D, Zhang R, Wasserman A, et al. Cardiac manifestations in idiopathic inflammatory myopathies: an overview[J]. *Cardiol Rev*, 2019, 27(3):131-137.
- [13] Mavrogeni S, Markousis-Mavrogenis G, Koutsogeorgopoulou L, et al. Cardiovascular magnetic resonance imaging: clinical implications in the evaluation of connective tissue diseases[J]. *J Inflamm Res*, 2017, 10:55-61.
- [14] Mauger C, Gilbert K, Lee AM, et al. Right ventricular shape and function: cardiovascular magnetic resonance reference morphology and biventricular risk factor morphometrics in UK Biobank[J]. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2019, 21(1):41.
- [15] Giles JT, Malayeri AA, Fernandes V, et al. Left ventricular structure and function in patients with rheumatoid arthritis, as assessed by cardiac magnetic resonance imaging[J]. *Arthritis Rheum*, 2010, 62(4):940-951.
- [16] Wang J, Shi K, Xu HY, et al. Left ventricular deformation in patients with connective tissue disease: evaluated by 3.0T cardiac magnetic resonance tissue tracking[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1):17913.
- [17] Huber AT, Bravetti M, Lamy J, et al. Non-invasive differentiation of idiopathic inflammatory myopathy with cardiac involvement from acute viral myocarditis using cardiovascular magnetic resonance imaging T1 and T2 mapping[J]. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2018, 20(1):11.
- [18] Singh JA, Woodard PK, Dávila-Román VG, et al. Cardiac magnetic resonance imaging abnormalities in systemic lupus erythematosus: a preliminary report[J]. *Lupus*, 2005, 14(2):137-144.
- [19] Mahrholdt H, Goedecke C, Wagner A, et al. Cardiovascular magnetic resonance assessment of human myocarditis: a comparison to histology and molecular pathology[J]. *Circulation*, 2004, 109(10):1250-1258.
- [20] Zhang Y, Corona-Villalobos CP, Kiani AN, et al. Myocardial T2 mapping by cardiovascular magnetic resonance reveals subclinical myocardial inflammation in patients with systemic lupus erythematosus[J]. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2015, 31(2):389-397.
- [21] Verhaert D, Thavendiranathan P, Giri S, et al. Direct T2 quantification of myocardial edema in acute ischemic injury[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2011, 4(3):269-278.
- [22] Jiang L, Wang J, Liu X, et al. The combined effects of cardiac geometry, microcirculation, and tissue characteristics on cardiac systolic and diastolic function in subclinical diabetes mellitus-related cardiomyopathy[J]. *Int J Cardiol*, 2020, 320:112-118.
- [23] Liu X, Yang ZG, Gao Y, et al. Left ventricular subclinical myocardial dysfunction in uncomplicated type 2 diabetes mellitus is associated with impaired myocardial perfusion: a contrast-enhanced cardiovascular magnetic resonance study[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2018, 17(1):139.
- [24] Rodríguez-Reyna TS, Morelos-Guzman M, Hernández-Reyes P, et al. Assessment of myocardial fibrosis and microvascular damage in systemic sclerosis by magnetic resonance imaging and coronary angiotomography[J]. *Rheumatology(Oxford)*, 2015, 54(4):647-654.
- [25] Saygin D, Highland KB, Tonelli AR. Microvascular involvement in systemic sclerosis and systemic lupus erythematosus[J]. *Microcirculation*, 2019, 26(3):e12440.
- [26] Vignaux O, Allanore Y, Meune C, et al. Evaluation of the effect of nifedipine upon myocardial perfusion and contractility using cardiac magnetic resonance imaging and tissue Doppler echocardiography in systemic sclerosis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2005, 64(9):1268-1273.
- [27] Mavrogeni S, Koutsogeorgopoulou L, Markousis-Mavrogenis G, et al. Cardiovascular magnetic resonance detects silent heart disease missed by echocardiography in systemic lupus erythematosus[J]. *Lupus*, 2018, 27(4):564-571.
- [28] Huber AT, Lamy J, Bravetti M, et al. Comparison of MR T1 and T2 mapping parameters to characterize myocardial and skeletal muscle involvement in systemic idiopathic inflammatory myopathy (IIM) [J]. *Eur Radiol*, 2019, 29(10):5139-5147.
- [29] Yu L, Sun J, Sun J, et al. Early detection of myocardial involvement by T1 mapping of cardiac MRI in idiopathic inflammatory myopathy[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2018, 48(2):415-422.

(收稿日期:2020-08-20;修回日期:2020-12-15)