·综　　述·

心肌纤维化的诊断与衡量*

冯　蕾 综述,邓　玮△审校

(重庆医科大学附属第二医院全科医学科,重庆 400010)

[摘　要]　心肌纤维化参与了多种心血管疾病的发生发展。心肌纤维化改变了心肌原本的结构,可能导致心脏舒缩功能障碍,增加不良心血管事件发生的风险,对心血管疾病患者的临床治疗及预后产生着很大的影响。早期发现、干预心肌纤维化就显得尤为重要,该文就心肌纤维化的诊断与衡量进行综述。

[关键词]　心肌纤维化;　心脏磁共振成像;　超声心动图;　生物标志物;　综述

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2023.01.025　　**中图法分类号**:R542.2+3

文章编号:1009-5519(2023)01-0117-05　　**文献标识码**:A

Diagnosis and measurement of myocardial fibrosis

FENG Lei, *DENG Wei*△

(*Department of General Practice Medicine*, *Second Affiliated Hospital*, *Chongqing Medical University*, *Chongqing* 400010, *China*)

[**Abstract**]　Myocardial fibrosis participates the occurrence and development of various cardiovascular diseases. Myocardial fibrosis changes the original structure of the myocardium, which may lead to cardiac contractile dysfunction, increase the risk of adverse cardiovascular events, and have a profound impact on the clinical treatment and prognosis of the patients with cardiovascular disease. Early detection and intervention of myocardial fibrosis is particularly important. This paper reviews the diagnosis and measurement of myocardial fibrosis.

[**Key words**]　Myocardial fibrosis;　Cardiac magnetic resonance;　Ultrasonic cardiogram;　Biomarker;　Review

心肌纤维化是指在心肌细胞外基质(extracellular matrix,ECM)中胶原纤维过量积聚、ECM 合成和降解失衡、各类胶原比例失调、排列紊乱的病理过程[1]。在正常条件下,ECM 中各类蛋白的合成和降解维持着动态平衡。细胞外基质聚集原本是对伤口愈合和组织修复有益的一种保护性机制,但过度的胶原纤维沉积和各类胶原蛋白的异常分泌会导致 ECM 中各项构成比例失常,造成心肌僵硬度增加及心肌舒、缩功能受损,甚至逐渐导致心力衰竭的发生[2]。胶原蛋白的持续聚集和成熟可导致纤维化瘢痕形成,瘢痕组织可能引起传导阻滞,导致心律失常的发生[3]。心肌纤维化参与多种心脏疾病的病理、生理学过程[4]。此外,心肌病理标本提示:严重的心肌纤维化对于评估心力衰竭患者长期生存率是一项有价值的指标。更重要的是,在接受指南推荐的恰当治疗的心力衰竭患者心肌中,仍然可观察到不同程度的心肌纤维化[5]。因此,对心肌纤维化的早期识别及定量、定位分析就显得尤为重要。

心肌纤维化的诊断方法有哪些呢?目前,病理学活检、影像学检查、血清学分析为检测心肌纤维化的常用临床手段。心肌纤维化诊断的"金标准"是通过心肌心内膜活检对间质胶原蛋白进行检测并定量,但因其为有创检查,存在一定风险,且存在取样误差,患者接受程度低,不便于随访,不适合作为早期筛查及分析并发症风险的检测手段,在临床上的应用也受到很大限制。为此,应用无创的检测方法去评价心肌纤维化得到了越来越多人的重视,如超声心动图、心脏磁共振成像和生物标志物等无创检测方式也可尝试应用于临床工作中。

1　心脏磁共振成像

心脏磁共振成像:心脏磁共振(cardiac magnetic resonance,CMR)是评估心脏形态与功能的"金标

*　**基金项目**:重庆市科技局大健康重点项目(CSTC2021jscx-gksb-N0016);重庆医科大学附属第二医院宽仁英才项目(kryc-gg-2113);重庆市体育局项目(C202005);重庆市科卫联合医学科研项目(2021MSXM094)。

△　**通信作者**,E-mail:dengwei1176@hospital.cqmu.edu.cn。

准”，具有良好的软组织对比分辨率，可显示心肌组织的特征性病理变化。

1.1　延迟钆增强心血管磁共振成像（cardiac magnetic resonance-late gadolinium enhancement，CMR-LGE）　CMR-LGE 可在无创条件下对心脏进行扫描，得到心脏的组织结构、灌注、代谢等综合信息，是评估心脏结构与功能的“金标准”，是心肌瘢痕评估的常规检查技术[6]。传统钆造影剂延迟强化（late gadolinium enhancement，LGE）可显示受累心肌的纤维化程度，但对于微小的心肌纤维化或者广泛弥漫性心肌纤维化无法有效识别。

CMR-LGE 的工作原理：钆类对比剂属于非特异性细胞外间隙 MRI 对比剂，无法进入正常心肌细胞内，能够聚集于细胞外基质；正常心肌组织的心肌细胞排列紧密，而出现心肌纤维化时心肌细胞被纤维瘢痕组织所取代，相较于正常心肌组织，胶原纤维间的组织间隙明显增大，非离子型钆类对比剂将在心肌纤维化区域出现浓集。在纤维瘢痕组织区域，对比剂的清除率相较于正常心肌组织区域明显降低，这就使得通过选择合适的 T1 恢复时间，正常心肌不显示，而只显示纤维瘢痕区域，从而获得肉眼可见的对比图像，在 LGE 序列表现出高信号[7]。

CMR-LGE 最初仅用于缺血性心脏病，后来研究发现 CMR-LGE 亦可识别多种非缺血性心肌疾病中的纤维化[8-10]。急性心肌梗死时，梗死区域的心肌纤维化在 LGE 图像表现为高信号。而且有研究发现，LGE 不仅能定性区分心肌纤维化与正常心肌区，还可对其进行半定量或定量分析[11]。但对于肾功能受损的患者，对比剂的使用可能会导致患者肾功能进一步下降，但缺血性心力衰竭患者常有不同程度的肾功能受损，对此，对比剂的应用也受到了一定的限制。

1.2　纵向弛豫时间定量成像（T1 mapping）[12]　T1 mapping 技术可准确定量评价 MF。T1 mapping 技术可直接测量组织的 T1 值，分为初始 T1 mapping（native T1 mapping）及增强后 T1 mapping（post T1 mapping）及基于两者的细胞外容积分数（extracellular volume fraction，ECV）技术[13]。初始 T1 mapping 是指，不注入对比剂而直接进行数据采集的 T1 mapping 技术，而增强后 T1 mapping 是注入对比剂一段时间后再进行 T1 数据采集。初始 T1 mapping 因无须对比剂，特别适用于无法耐受造影剂的晚期肾病患者。有研究认为，初始 T1 mapping 技术检测慢性心肌梗死心肌纤维化的敏感度及特异度都很高，但初始 T1 mapping 技术对心肌组织的其他病理改变亦很敏感，可能干扰对心肌纤维化的准确判断[13]。增强后 T1 mapping 可区分心肌细胞与间质成分，反映细胞外空间大小。此前有病理学研究证实，增强后 T1 mapping 可识别心肌纤维化区 T1 值的改变，但 T1 值仍受较多因素影响[14]。而特定公式计算出的 ECV 是指，细胞外间质容积占整个心肌组织容积的百分比，引入了心肌细胞和血液的动力学参数作对比，可有效避免因对比剂剂量、浓度、血细胞容积等因素带来的干扰[15]。

尽管 LGE 与 T1 mapping 在评价心肌纤维化方面有着出色的表现，但 LGE、增强后 T1 mapping 与 ECV 的测定均需使用钆类对比剂，不适用于合并有肾功能不全的心肌纤维化患者，且检查价格相对昂贵，受到操作要求、体内不含金属制品等限制，在实际的应用推广中亦受到了诸多限制。

2　超声心动图

心肌对超声反射率和背向散射信号的分析，已被用作一种无创的组织特征和胶原沉积的标记方法。超声弹性成像已经被开发出来用来测量组织的静态硬度。这种技术可以被认为是使用超声虚拟触诊组织[16]。虽然校准的广泛性心肌纤维化患者的综合背向散射与纤维化之间存在一些相关性，但在纤维化程度较轻的患者中，这种关系尚不清楚。组织多普勒成像（tissue Doppler imaging，TDI）和散斑跟踪超声心动图可以测量心肌应变。区域应变是心肌变形的无量纲参数，表示为物体原始维度的分数或比例变化。应变率是指心肌变形（即应变）发生的速度。这些参数与收缩期和舒张期功能障碍呈负相关，并可能比传统超声心动图技术更早揭示纤维化过程的功能异常。

2.1　TDI　在组织多普勒成像基础上衍生的应变成像，能够定量评价急性缺血心肌的局部形变和不同程度的室壁运动异常及评价心肌局部收缩、舒张功能改变。此方法识别节段室壁跨壁瘢痕，虽具有较高的敏感度，但特异度较低，可能不适用于临床实际检测心肌纤维化[17]。

2.2　斑点追踪超声心动图（speckle tracking echocardiography，STE）　所谓的“斑点”不代表任何生理结构，它是由于心肌组织与超声波间的相互作用，由超声波反射和散射后相互干扰而产生的特定声学标志物。心肌斑点的相对位置非常稳定，可行追踪，从中提取心肌变形的重要信息，即称为斑点追踪。SAKURAI 等[18]研究狗冠状动脉急性闭塞及再灌注后的超声心动图表现并进行分层圆周应变及径向应变分析后发现，在正常节段心肌中，各个分层的径向和圆周方向上的收缩应变和收缩后应变指数的变化与缺血或再灌注几乎无关，没有发现明显变化；而冠状动脉闭塞的受影响区域在缺血时，可发现收缩峰值和收缩末期圆周应变及径向应变显著下降，而在行再灌注治

疗后,发现各项指数恢复到正常水平。有研究发现,应用收缩末期径向应变峰值反映节段性心肌瘢痕形成具有较高的敏感度及特异度[19]。由此看来,STE 的相关应变参数对于描述心肌瘢痕有着一定的潜力。

2.3　负荷超声心动图(stress echocardiography,SE)

有研究使用 SE 对心肌缺血的患者进行评估,对比其在运动后和休息时的检测结果,比较心室壁运动指数(wall motion index,WMI)的差异,WMI 不等于零则可认为 SE 阳性。研究发现,SE 阳性组的全因死亡率及心血管事件发生率都相较 SE 阴性组明显升高[20]。此方法可用来判断心肌存活状态及鉴别顿抑心肌、冬眠心肌或瘢痕形成。但此方法对于急性心肌梗死、心功能极差的患者应慎用。

2.4　心肌疤痕超声成像(scar imaging echocardiography with ultrasound multipulse scheme,eSCAR)

这是一种脉冲消除超声技术,用于区分正常心肌及疤痕心肌,当正常心肌反射时,2 个超声信号相互传输和抵消;但在异常纤维化或心肌紊乱的情况下则不然,由于非线性超声响应,它将反射回可测量的非零信号,在超声图像上根据心肌纤维化的强弱程度表现为由低到高信号。有研究将心肌梗死患者的 eSCAR 与 CMR-LGE 的检测结果对比,发现 eSCAR 和 CMR-LGE 之间显示的梗死区域匹配,且 eSCAR 对小区域的及局限于心内膜下的心肌病变较 CMR-LGE 更为敏感;同时,对照组在非缺血性心肌病患者中,eSCAR 未检测到有疤痕心肌存在[21]。也就是说,eSCAR 与 CMR-LGE 检测结果基本无差异,但同时相较于 CMR-LGE,eSCAR 的敏感度相对更高。且 eSCAR 可用于有心脏植入物的患者,且价格相对低廉,可认为是一种简单易行、限制相对较少的心肌纤维化的检测方法,但目前相关的具体参数仍需进一步探索。

3　生物标志物

Ⅰ型和Ⅲ型胶原的合成优于它们的降解,导致了心肌内过量的Ⅰ型和Ⅲ型胶原纤维的积累,这也是纤维化的特征。心肌纤维化可以分 2 种不同的胶原积累模式[22]:局灶性,取代死亡的心肌细胞形成瘢痕(替代纤维化);弥漫性,这发生在间质和血管周围间隙,没有明显的细胞丢失(反应性纤维化)。弥漫性心肌纤维化中纤维化组织组成的特征是Ⅰ型胶原过量,高度交联,大直径纤维,损害Ⅲ型胶原。许多参与Ⅰ型胶原的细胞外形成和降解的分子从心脏分泌到血液中,从而通过免疫分析方法在血清或血浆中检测到,最近被提出作为弥漫性纤维化的生物标志物。也有大量的研究去验证各个被提出可能作为弥漫性纤维化的生物标志物与心肌纤维化的关联性。其中,Ⅰ型前胶原羧端肽(PICP)和Ⅲ型前胶原氨端肽(procollagen Ⅲ N-terminal peptide,PⅢNP)的氨基末端前肽,已被证明与各种病因的 HF 患者心肌中胶原纤维的沉积直接相关。

许多被作为人类心肌纤维化生物标志物的循环分子中,有 2 种胶原来源的血清肽已被证明与心肌纤维化有关:PICP,由Ⅰ型前胶原转化为成熟纤维形成Ⅰ型胶原时形成;PⅢNP,由Ⅲ型前胶原氨基末端蛋白酶将Ⅲ型前胶原转化为成熟的Ⅲ型胶原过程中形成的[23]。也有多项研究强调了炎症与心肌纤维化的关系,一些炎症相关的生物标志物已被确定为心力衰竭患者临床预后的预测因子。例如,血清半乳糖凝集素 3 已被报道是心力衰竭患者发生不良事件和死亡率的良好预测因子[24]。据报道称,可溶性 ST2 与心力衰竭患者的心血管死亡率独立相关[25]。

胶原 C-蛋白酶增强剂 1(procollagen C-proteinase enhancer 1,PCPE-1)是细胞外基质蛋白,是原纤维胶原生物合成的主要调节剂。PCPE-1 上调与纤维化之间的联系已经在肝脏、肌肉、皮肤或角膜等几个器官中得到证明。有研究发现,在主动脉瓣狭窄患者的心内膜活检中 PCPE-1 水平增加,这表明 PCPE-1 可能是可用于评估心肌纤维化的生物标志物,但这还需进一步的实验证实。

总之,多种血清学生物分子可尝试作为心肌纤维化的生物标志物,可尝试将其应用与临床工作中,早期识别心肌纤维化。

4　CT 及核成像

4.1　CT　通过心脏 CT 评估心肌纤维化是一种新的应用,从 2010—2021 年中不断发展,包括通过 CT 延迟增强(computed tomography delayed enhancement,CT-DE)检测心肌疤痕和评估 ECV。此前已有研究将 CT-DE 与 CMR-LGE 对比发现,在急性或慢性心肌梗死的动物模型中,CT-DE 与 CMR-LGE 在对于梗死区域的大小及程度的评估中表现近乎一致。但与 CMR 不同,CT-DE 区域与正常心肌区域没有高对比度,CT-DE 区域通常具有与血池相似的信号强度,这可以解释了其总体灵敏度低但特异度高的原因。

4.2　多排计算机断层扫描(multidetector computed tomography,MDCT)　心肌梗死在 MDCT 中表现为动脉期呈现低密度、未增强区域,而晚期呈高增强区域。有研究发现,MDCT 在缺血性心脏病中的纤维化鉴定与 CMR-LGE 显示出令人满意的一致[26]。

4.3　单光子发射计算机断层扫描(single-photon emission computed tomography,SPECT)　心肌灌注成像可用于评估已知或疑似冠状动脉疾病的患者。

不可逆灌注缺陷是纤维化的间接标志物[27]，而分子成像对胶原形成更具特异性。Avb3 整合素由活化的心肌肌成纤维细胞和内皮细胞表达，是心肌梗死后血管生成和瘢痕形成的靶点。用锝-99m(Tc-99m)标记的 Cy5.5-RGD 成像肽与这些靶点结合，以评估心肌重构。放射性标记的血管紧张素Ⅱ受体阻滞剂(Tc-99m 氯沙坦)在急性心肌梗死后 12 周的肌成纤维细胞中提取量增加。SPECT 或可用于心肌瘢痕形成的评估。

4.4　正电子发射计算机断层扫描（positron emission tomography，PET）　可灌注组织指数已被用作心肌纤维化的间接标志物。这一指数的降低已被证明与缺血性心脏病中用 CMR 估计的纤维化程度相关。由于灌注示踪剂反映心肌血流，但也依赖于细胞完整性的存在，因此在静息扫描期间缺乏摄取通常可解释为局部瘢痕，SPECT 与 PET 的心肌灌注成像可间接评估左心室纤维化。18-氟脱氧葡萄糖摄取明显减少或缺失表明纤维化，FDG-PET 主要用于评估心肌活力；分子 PET 可以评估纤维化形成的潜在机制，但目前的技术仍处于实验阶段，需要在临床研究中进行验证。

综上所述，诸多研究显示早期识别心肌纤维化对于多种心血管疾病患者的治疗及预后有着至关重要的作用。目前可用于检测心肌纤维化的无创手段多种多样，包括超声心动图、心脏磁共振成像、血清生物标志物检测等，但各种方法都各有优缺点，适用于不同的临床情况，需要结合具体情况进行个体化选择。其中，eSCAR 技术相较其他几种检测方式，有着多项优点，与“金标准”CMR-LGE 比较，其价格低廉，可移动到床旁，不受心脏植入物的限制，且不需注射增强剂，不受肾功能的限制；与血清学比较，其能较为精确地进行心肌定位，在临床中具有较大的价值。同时也还有大量研究正在探索可用于无创性检测心肌纤维化的方式，相信在不久的将来还会有更多的可能性，使心肌纤维化的早期筛查、无创诊断在临床中实际运用起来。

参考文献

[1] DE BOER R A, KEULENAER G D, BAUERSACHS J, et al. Towards better definition, quantification and treatment of fibrosis in heart failure. A scientific roadmap by the committee of translational research of the Heart Failure Association (HFA) of the European society of cardiology[J]. Eur J Heart Fail, 2019, 21(3): 272-285.

[2] MURTHA L A, SCHULIGA M J, MABOTUWANA N S, et al. The processes and mechanisms of cardiac and pulmonary fibrosis[J]. Front Physiol, 2017, 8: 777.

[3] ROG-ZIELINSKA E A, NORRIS R A, KOHL P, et al. The living Scar: Cardiac fibroblasts and the injured heart[J]. Trends Mol Med, 2016, 22(2): 99-114.

[4] FRANGOGIANNIS N G. Cardiac fibrosis[J]. Cardiovasc Res, 2021, 117(6): 1450-1488.

[5] WEBER K T, SUN Y, GERLING I C, et al. Regression of established cardiac fibrosis in hypertensive heart disease[J]. Am J Hypertens, 2017, 30(11): 1049-1052.

[6] GRÄNI C, EICHHORN C, BIÈRE L, et al. Comparison of myocardial fibrosis quantification methods by cardiovascular magnetic resonance imaging for risk stratification of patients with suspected myocarditis[J]. J Cardiovasc Magn Reson, 2019, 21(1): 14.

[7] HINOJAR R, BOTNAR R, KASKI J C, et al. Individualized cardiovascular risk assessment by cardiovascular magnetic resonance[J]. Future Cardiol, 2014, 10(2): 273-289.

[8] KARAMITSOS T D, ARVANITAKI A, KARVOUNIS H, et al. Myocardial tissue characterization and fibrosis by imaging[J]. JACC Cardiovasc Imaging, 2020, 13(5): 1221-1234.

[9] VITA T, GRÄNK C, ABBASI S A, et al. Comparing CMR mapping methods and myocardial patterns toward heart failure outcomes in nonischemic dilated cardiomyopathy[J]. JACC Cardiovasc Imaging, 2019, 12(8 Pt 2): 1659-1669.

[10] SHIN J M, CHOI E Y, PARK C H, et al. Quantitative T1 mapping for detecting microvascular obstruction in reperfused acute myocardial infarction: comparison with late Gadolinium enhancement imaging[J]. Korean J Radiol, 2020, 21(8): 978-986.

[11] CAPTUR G, BHANDARI A, BRÜHL R, et al. T(1) mapping performance and measurement repeatability: results from the multi-national T(1) mapping standardization phantom program (T1MES)[J]. J Cardiovasc Magn Reson, 2020, 22(1): 31.

[12] ANDRADE G H,DE PADUA V V,NACIF M S. The value of T1 mapping techniques in the assessment of myocardial interstitial fibrosis [J]. Magn Reson Imaging Clin N Am,2019,27(3):563-574.

[13] ROBINSON A A,CHOW K,SALERNO M. Myocardial T1 and ECV measurement:Underlying concepts and technical considerations[J]. JACC Cardiovasc Imaging,2019,12(11 Pt 2):2332-2344.

[14] LUETKENS J A,VOIGT M,FARON A,et al. Influence of hydration status on cardiovascular magnetic resonance myocardial T1 and T2 relaxation time assessment: an intraindividual study in healthy subjects [J]. J Cardiovasc Magn Reson,2020,22(1):63.

[15] TREIBEL T A,FRIDMAN Y,BERING P,et al. Extracellular volume associates with outcomes more strongly than native or Post-Contrast myocardial T1[J]. JACC Cardiovasc Imaging,2020,13(1 Pt 1):44-54.

[16] VEJDANI-JAHROMI M,FREEDMAN J,KIM Y J,et al. Assessment of diastolic function using ultrasound elastography[J]. Ultrasound Med Biol,2018,44(3):551-561.

[17] SKALA T,HUTYRA M,HORAK D,et al. Segmental color Doppler myocardial imaging derived pre-ejection velocities are not clinically useful in the assessment of post-infarction scar transmurality[J]. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub,2010,154(3):251-256.

[18] SAKURAI D,ASANUMA T,MASUDA K,et al. Myocardial layer-specific analysis of ischemic memory using speckle tracking echocardiography[J]. Int J Cardiovasc Imaging,2014,30(4):739-748.

[19] ATICI A,BARMAN H A,DURMAZ E,et al. Predictive value of global and territorial longitudinal strain imaging in detecting significant coronary artery disease in patients with myocardial infarction without persistent ST-segment elevation[J]. Echocardiography,2019,36(3):512-520.

[20] DE A,OLIVEIRA S D,RICCI C F,et al. Physical stress echocardiography:prediction of mortality and cardiac events in patients with exercise test showing ischemia[J]. Arq Bras Cardiol,2014,5(103):418-425.

[21] GAIBAZZI N,SUMA S,LORENZONI V,et al. Myocardial scar by Pulse-Cancellation echocardiography is independently associated with appropriate defibrillator intervention for primary prevention after myocardial infarction [J]. J Am Soc Echocardiogr,2020,33(9):1123-1131.

[22] LÓPEZ B,RAVASSA S,MU M O,et al. Diffuse myocardial fibrosis:mechanisms,diagnosis and therapeutic approaches[J]. Nat Rev Cardiol,2021,18(7):479-498.

[23] COWLING R T,KUPSKY D,KAHN A M,et al. Mechanisms of cardiac collagen deposition in experimental models and human disease[J]. Transl Res,2019,209:138-155.

[24] MARTÍNEZ-MARTÍNEZ E,BRUGNOLARO C,IBARROLA J,et al. CT-1 (cardiotrophin-1)-Gal-3 (galectin-3) axis in cardiac fibrosis and inflammation[J]. Hypertension,2019,73(3):602-611.

[25] BAYES-GENIS A,DE ANTONIO M,VILA J,et al. Head-to-head comparison of 2 myocardial fibrosis biomarkers for long-term heart failure risk stratification:ST2 versus galectin-3[J]. J Am Coll Cardiol,2014,63(2):158-166.

[26] TAKAOKA H,FUNABASHI N,UEHARA M,et al. Diagnostic accuracy of CT for the detection of left ventricular myocardial fibrosis in various myocardial diseases[J]. Int J Cardiol,2017,228:375-379.

[27] BELLER G A,HEEDE R C. SPECT imaging for detecting coronary artery disease and determining prognosis by noninvasive assessment of myocardial perfusion and myocardial viability [J]. J Cardiovasc Transl Res,2011,4(4):416-424.

(收稿日期:2022-03-16　修回日期:2022-08-18)