

心脏 MR 对比剂研究现状、临床应用及其进展

赵世华

【中图分类号】R445.2; R541 【文献标识码】A 【文章编号】1000-0313(2007)07-0772-03

心脏对比剂研究现状

目前已开发的 MR 扫描设备和技术基本上能够满足对心脏结构和运动功能的诊断要求。心脏 MR 对比剂的应用旨在进一步提高对心肌缺血、心肌梗死、心肌活力和冠状动脉显像等能力。其它应用包括心脏肿瘤和冠状动脉粥样硬化斑块的定性以及其它分子显像能力等^[1]。

磁共振对比剂作用原理与传统的 X 射线和 CT 诊断所用对比剂的增强原理迥然不同,后者是对比剂本身对 X 射线的阻挡作用直接造成的,而前者是通过缩短所在位置的质子弛豫时间,间接地改变质子所产生的信号强度,提高人体正常与病变组织间信号对比度,从而最大限度发挥 MRI 软组织分辨力高的优势^[2]。

心脏 MR 对比剂依据其作用机制分为 T_1 或 T_2 弛豫增强对比剂两大类,前者以缩短 T_1 弛豫时间为主,增加组织的信号强度,即顺磁性对比剂,如应用最广泛的 Gd-DTPA;后者以缩短 T_2 弛豫时间为主,降低信号强度,如 Dy-DTPA-BMA。某些对比剂如氧化铁粒子则兼有 T_1 和 T_2 弛豫增强作用,主要与注射剂量有关,低剂量时表现为 T_1 增强效应;高剂量时表现为 T_2 增强效应。按对比剂在体内的分布情况可分为细胞外液对比剂、血池性对比剂、血池和细胞外液混合对比剂、细胞内对比剂和病灶靶向性对比剂^[2-6]。

应用于人体的 MRI 对比剂除了应满足药物的基本要求外还必须具有高弛豫率、高稳定性及尽可能低的毒副作用。最早开发的磁共振对比剂为德国 Schering 公司生产的 Gd-DTPA (马根维显),系水溶性顺磁性对比剂,于 1987 年用于临床。随后研究较多的是一系列其它水溶性顺磁性对比剂和超顺磁性对比剂。

水溶性顺磁对比剂由顺磁性金属离子和配体组成,目前的开发与应用研究主要是对配体的改进,而金属离子一般选择 Gd^{3+} 。 Gd^{3+} 有 7 个未成对电子,自旋磁矩大,电场对称,弛豫效率高,易与水配位,且配位水分子为 8、9 个,是对比剂的较佳选择。但是,游离的 Gd^{3+} 毒性非常大,只有与配体螯合成相当稳定的化合物方能用于人体。配体主要为多氨基羧化合物,如二乙三胺五乙酸(DTPA)、1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四乙酸(DOTA)和乙二胺四乙酸(EDTA)以及它们的衍生物。当前主要趋势是对 DTPA 和 DOTA 两类配体的基本骨架做化学修饰,以提高选择性和适应性。已经进入临床应用的有 Gd-

DTPA (马根维显, Magnevist)、Gd-DTPA-BMA (钆二胺, Omniscan)、Gd-DO3A-HP (钆替醇, Prohance) 和 Gd-DOTA (Dotarem)。Gd-DTPA 是小分子离子型对比剂,体内渗透压较高,将 DOTA、DTPA 修饰为电中性配合物,使其有较低的渗透压,降低毒副作用,如非离子型对比剂 Gd-DTPA-BMA 和 Gd-DO3A-HP 以及 T_2 对比剂 Dy-DTPA-BMA 等。非离子型对比剂的弛豫率比 Gd-DTPA 有较大的提高,用药量减小,但稳定性略差。

由于 Gd^{3+} 与 DTPA 具有很强的亲和力,其复合物在体内非常稳定,极少分解,故具有很高的安全性。经静脉注射后迅速分布到全身血管系统,并很快扩散到细胞外液,但是它不能进入细胞内,亦不能通过正常的血脑屏障,故无特殊的靶器官。半衰期大约 20 min,主要由肾小球滤过,以原型经尿液排出。目前在非血管系统应用较广,而在心血管系统主要用于心肌活力、肿块定性以及外周血管对比增强等^[2]。

超顺磁性对比剂是一种以具有独特晶体结构 Fe_3O_4 为主要成分的特殊铁磁性物质,包括超小型超顺磁性氧化铁、单晶氧化铁微聚体、脂质体包裹的超顺磁性氧化铁和白蛋白、葡聚糖、聚苯乙烯、单克隆抗体等包裹的超小型超顺磁性氧化铁等。已进入临床应用的有氧化铁胶体注射液 AMI-25 (FeridexIV)、SHU-555A (Resovist) 和 GastrOmark (Advanebd Magnetics),超小型氧化铁胶体 AMI-227 (Ferumoxtran) 和 NC100150 (Clariscan);口服胃肠道对比剂有 AMI-121 (Ferumoxil) 和 OMP(Obdoscan)等。超顺磁性对比剂是生物可降解性的代谢物质,在体内循正常铁的代谢途径,因而是完全可排泄性和无毒性的对比剂。半衰期长达数小时,对比剂在血管内停留时间长,又称血池性对比剂,适合于冠状动脉显像等^[3,4]。

把白蛋白或其它血浆化合物与细胞外液顺磁对比剂结合在一起则形成血池和细胞外液混合对比剂,这样既增加了对比剂在血管腔内停留时间又同时提高了对比剂弛豫效率,理论上也是一种理想的血池对比剂^[7]。已开发的有 MS-325 (EPIX Medical) 和 SHL643A (Gadomer-17, Schering Pharmaceuticals),其综合疗效仍有待于进一步观察。

锰离子能够进入心肌细胞内,到达靶器官后迅速被正常心肌吸收,其作用机制类似铊 ^{201}Tl (^{201}TL),因此能鉴别缺血或梗死心肌。游离的铊毒性很大,同样需与配体结合形成螯合物(如 mangafodipir trisodium)。锰亦可与钙离子结合增加耐受性,如 EVP-1001 (EagleVision Pharmaceuticals, Exton, Pa),目前这种对比剂已经进入 II 期临床试验,通过增强正常心肌的显像能力,从而鉴别缺血或梗死心肌^[7,8]。

Gadophrin-2 系用 Gadolinium 标记的卟啉衍生物,与坏死组织有非常强的亲和力,组织病理对照研究显示能够准确地反

作者单位: 100037 北京,中国医学科学院 中国协和医科大学心血管病研究所阜外心血管病医院放射科
作者简介:赵世华(1962—),男,安徽人,博士,主任医师,博士生导师,主要从事心血管影像诊断和介入治疗工作。

映心肌梗死的大小,可作为心肌梗死特异性对比剂。由于 Gd-DTPA 的增强区域面积更大,结果两种对比剂的结合即可确定梗死区外围“可存活”的心肌范围^[9]。但是卟啉衍生物毒性问题还没有彻底解决,因此应用十分有限。

分子显像也在研究之中,如应用斑块内巨噬细胞吞噬超小氧化铁粒子的能力可识别不稳定斑块,已受到关注。而将其与某种抗体结合进而识别梗死心肌等亦在研究之中^[10]。

心脏对比剂的临床应用

理论上血池性对比剂更有利于评估心肌灌注,但目前这类对比剂还没有完全投入临床应用。现阶段用于评估心肌灌注的对比剂仍然是以 Gd-DTPA 为代表的细胞外液对比剂,而且和同位素心肌灌注扫描一样,为了提高 MRI 诊断心肌缺血的敏感性需结合药物负荷试验如潘生丁或腺苷等^[2,11]。初步研究结果已显示良好的临床应用前景。不仅与 PET 心肌灌注扫描有很好的相关性,而且其敏感性和特异性与 SPECT 相似甚至更优^[12]。因此有人预测对比剂增强的负荷 MRI 心肌灌注扫描将来能够取代 SPECT。而 MRI 的另一优势在于能够同时观察心脏解剖、室壁运动以及评估心肌活力,即所谓的一站式扫描完成全部检查。此外由于 MRI 高度的软组织分辨率和良好的空间分辨力,能够将心内膜下心肌缺血清楚地显示出来,这又是 SPECT 和 PET 所不具备的,而单纯性的心内膜下心肌灌注缺损还可能与心肌无血流再灌注以及心脏 X 综合征有关,从而将心脏微血管障碍等病理生理反映出来^[13,14]。这也是目前 X 线冠状动脉造影都无法解决的难题。

如同多巴酚丁胺负荷试验结合超声心动图判断晕厥或钝抑心肌一样,小剂量多巴酚丁胺结合 MRI 电影通过恢复缺血区心肌收缩力也能识别成活心肌。而对对比剂增强的 MRI 心肌灌注延迟扫描识别瘢痕组织的能力则是任何其它无创性检查都不具备的。目前这项技术被认为是探测心肌梗死所致的瘢痕组织最准确的方法^[15,16]。病理对照研究结果显示心肌梗死的部位和大小与 MR 对比剂延迟增强的高信号区呈一致的对应关系,而且与 SPECT 或 PET 灌注扫描和代谢显像呈很好的相关性^[17]。不仅如此,能够识别心内膜下心肌梗死为其另一重要优势^[18]。尽管延迟增强的高信号区有可能过度夸大急性心肌梗死,但大多数学者均认为亮带即坏死,而最新发展的对比剂延迟增强扫描与 MRI 电影融合技术将使诊断变得更加直观和准确^[19]。一些研究^[20]甚至表明对比剂延迟增强阴性可作为心脏病患者预后良好的一个重要指标。

但是值得提出,心肌延迟增强并不意味着就是冠心病心肌梗死,因为这种情况也可能发生在诸如心脏肿瘤、心肌炎以及肥厚型心肌病中。以肥厚型心肌病为例,因异常肥厚心肌富含结缔组织或坏死组织故亦可能出现高信号,但常常是灶状、非心内膜下、非透壁性改变,不过也往往提示预后不良甚至猝死的可能^[21]。此外,心肌炎和扩张型心肌病亦可能出现不规则的延迟增强,或局限性或弥漫性,往往提示预后较差^[22,23]。延迟增强扫描也有助于鉴别心脏肿瘤和附壁血栓,通常前者有不同程度的增强而后者不增强并且因较好的软组织对比而能够

与心腔的血液和室壁瘢痕化组织区分开来^[24,25]。

冠状动脉显像所面临的问题包括空间分辨力不足、信噪比低以及缺乏理想的对比剂等。导航法无需屏气但成像时间长,因此目前临床所用的细胞外液对比剂对其帮助不大。屏气法三维显像结合对比剂增强扫描具有很大的潜力,不仅提高了信噪比、缩短扫描时间并减少因血流缓慢所致的伪影^[26]。随着血池性对比剂的开发和应用,对比剂增强的冠状动脉血管造影将继多排螺旋 CT 以后发展成为另一种新的无创性的检查方法,但目前仍处于实验研究阶段^[27,28]。

总之,心脏对比剂的应用进一步拓宽了心脏 MR 的临床应用范围。首过法团注可用来评估心肌灌注,探测心肌缺血;延迟灌注扫描能够评估心肌活力,识别瘢痕组织,与 PET 和 SPECT 对比不仅能够区分心内膜下心肌缺血或梗死,而且还能够同时观察心脏解剖结构和功能,完成真正意义上的“一站式”扫描;此外对比剂还能够提高对心脏附壁血栓、心脏肿瘤、心肌炎、心肌病的诊断能力;血池性对比剂将大大地完善冠状动脉显像,组织特异性靶性对比剂将对心肌梗死灶或易损性斑块进行识别。但近年来陆续有因 Gd-DTPA 所致的肾源性的硬皮病的报道,特别是在肾功能不全的患者应该引起高度重视^[29,30]。

展望

心脏对比剂的发展离不开磁共振软硬件的完善和提高。在此基础上包括心肌灌注、心肌活力和冠状动脉显像等图像质量将得到进一步提高,而且能够追踪干细胞嫁接、移植过程,观察心脏移植过程中的免疫反应^[31]。MR 的实时扫描将直接引导心脏介入治疗,因此包括从事耗时漫长的射频消融的医生将可能彻底地摆脱 X 线电离辐射的工作环境^[32]。

参考文献:

- [1] Edelman RR. Contrast-enhanced MR Imaging of the Heart: Overview of the Literature[J]. Radiology, 2004, 232(3): 653-668.
- [2] Bernhardt P, Levenson B, Engels T, et al. Contrast-enhanced Adenosine-stress Magnetic Resonance Imaging: Feasibility and Practicality of a Protocol for Detection or Exclusion of Ischemic Heart Disease in an Outpatient Setting[J]. Clin Res Cardiol, 2006, 95(9): 461-467.
- [3] Jung CW, Jacobs P. Physical and Chemical Properties of Superparamagnetic Iron Oxide MR Contrast Agents: Ferumoxides, Ferumoxtran, Ferumoxsil[J]. Magn Reson Imaging, 1995, 13(5): 661-674.
- [4] Amano Y, Herfkens RJ, Shifrin RY, et al. Three-dimensional Cardiac Cine Magnetic Resonance Imaging with an Ultrasmall Superparamagnetic Iron Oxide Blood Pool Agent (NC100150) [J]. J Magn Reson Imaging, 2000, 11(2): 81-86.
- [5] Weinmann HJ, Ebert W, Misselwitz B, et al. Tissue-specific MR Contrast Agents[J]. Eur J Radiol, 2003, 46(1): 33-44.
- [6] Kooi ME, Cappendijk VC, Cleutjens KB, et al. Accumulation of Ultrasmall Superparamagnetic Particles of Iron Oxide in Human Atherosclerotic Plaques can be Detected by in Vivo Magnetic Resonance Imaging[J]. Circulation, 2003, 107(19): 2453-2458.
- [7] Flacke S, Allen JS, Chia JM, et al. Characterization of Viable and

- Nonviable Myocardium at MR Imaging; Comparison of Gadolinium-based Extracellular and Blood Pool Contrast Materials Versus Manganese-based Contrast Materials in a Rat Myocardial Infarction Model[J]. *Radiology*, 2003, 226(3): 731-738.
- [8] Bremerich J, Saeed M, Arheden H, et al. Normal and Infarcted Myocardium; Differentiation with Cellular Uptake of Manganese at MR Imaging in a Rat Model[J]. *Radiology*, 2000, 216(2): 524-530.
- [9] Saeed M, Lund G, Wendland MF, et al. Magnetic Resonance Characterization of the Peri-infarction Zone of Reperfused Myocardial Infarction with Necrosis-specific and Extracellular Nonspecific Contrast Media[J]. *Circulation*, 2001, 103(6): 871-876.
- [10] Weissleder R, Mahmood U. Molecular Imaging[J]. *Radiology*, 2001, 219(2): 316-333.
- [11] Eichenberger AC, Schuiki E, Kochli VD, et al. Ischemic Heart Disease; Assessment with Gadolinium-enhanced Ultrafast MR Imaging and Dipyridamole Stress[J]. *J Magn Reson Imaging*, 1994, 4(3): 425-431.
- [12] Ibrahim T, Nekolla SG, Schreiber K, et al. Assessment of Coronary Flow Reserve; Comparison between Contrast-enhanced Magnetic Resonance Imaging and Positron Emission Tomography[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2002, 39(5): 864-870.
- [13] Asanuma T, Tanabe K, Ochiai K, et al. Relationship between Progressive Microvascular Damage and Intramyocardial Hemorrhage in Patients with Reperfused Anterior Myocardial Infarction[J]. *Circulation*, 1997, 96(2): 448-453.
- [14] Panting JR, Gatehouse PD, Yang GZ. Abnormal Subendocardial Perfusion in Cardiac Syndrome X Detected by Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging[J]. *N Engl J Med*, 2002, 346(25): 1948-1953.
- [15] Kim RJ, Fieno DS, Parrish TB, et al. Relationship of MRI Delayed Contrast Enhancement to Irreversible Injury, Infarct Age, and Contractile Function[J]. *Circulation*, 1999, 100(19): 1992-2002.
- [16] Schlosser T, Hunold P, Herborn CU, et al. Myocardial Infarct: Depiction with Contrast-enhanced MR Imaging-comparison of Gadopentetate and Gadobenate[J]. *Radiology*, 2005, 236(3): 1041-1046.
- [17] Schwartzman PR, Srichai MB, Brunken R, et al. Delayed-enhancement (DE) MR: Comparison with Dobutamine Stress Echo (DSE), Positron Emission Tomography (PET), and Contraction/perfusion MRI for Determination of Myocardial Viability[J]. *Circulation*, 2001, 104(Suppl 17): 511-534.
- [18] Wagner A, Mahrholdt H, Holly TA, et al. Contrast-enhanced MRI and Routine Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) Perfusion Imaging for Detection of Subendocardial Myocardial Infarcts; an Imaging Study[J]. *Lancet*, 2003, 361(9355): 374-379.
- [19] Setser RM, Kim JK, Chung YC, et al. Cine Delayed-enhanced Magnetic Resonance Imaging of the Heart; Initial Experience[J]. *Radiology*, 2006, 239(3): 856-862.
- [20] Hundley WG, Morgan TM, Neagle CM, et al. Magnetic Resonance Imaging Determination of Cardiac Prognosis[J]. *Circulation*, 2002, 106(18): 2328-2333.
- [21] Amano Y, Takayama M, Takahama K, et al. Delayed Hyper-enhancement of Myocardium in Hypertrophic Cardiomyopathy with Asymmetrical Septal Hypertrophy; Comparison with Global and Regional Cardiac MR Imaging Appearances[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2004, 20(4): 595-600.
- [22] De Cobelli F, Pieroni M, Esposito A, et al. Delayed Gadolinium-enhanced Cardiac Magnetic Resonance in Patients with Chronic Myocarditis Presenting with Heart Failure or Recurrent Arrhythmias[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 47(8): 1649-1654.
- [23] McCrohon JA, Moon JC, Prasad SK, et al. Differentiation of Heart Failure Related to Dilated Cardiomyopathy and Coronary Artery Disease Using Gadolinium-enhanced Cardiovascular Magnetic Resonance[J]. *Circulation*, 2003, 108(1): 54-59.
- [24] Kiaffas MG, Powell AJ, Geva T. Magnetic Resonance Imaging Evaluation of Cardiac Tumor Characteristics in Infants and Children[J]. *Am J Cardiol*, 2002, 89(10): 1229-1233.
- [25] Mollet NR, Dymarkowski S, Volders W, et al. Visualization of Ventricular Thrombi with Contrast-enhanced Magnetic Resonance Imaging in Patients with Ischemic Heart Disease[J]. *Circulation*, 2002, 106(23): 2873-2876.
- [26] Regenfus M, Ropers D, Achenbach S, et al. Comparison of Contrast-enhanced Breath-hold and Free-breathing Respiratory-gated Imaging in Three-dimensional Magnetic Resonance Coronary Angiography[J]. *Am J Cardiol*, 2002, 90(7): 725-730.
- [27] Bedaux WL, Hofman MB, Wielopolski PA, et al. Three-dimensional Magnetic Resonance Coronary Angiography Using a New Blood Pool Contrast Agent; Initial Experience[J]. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2002, 4(2): 273-282.
- [28] Ropers D, Baum U, Pohle K, et al. Detection of Coronary Artery Stenoses with Thin-slice Multi-detector Row Spiral Computed Tomography and Multiplanar Reconstruction[J]. *Circulation*, 2003, 107(5): 664-666.
- [29] Sadowski EA, Bennett LK, Chan MR, et al. Nephrogenic Systemic Fibrosis; Risk Factors and Incidence Estimation[J]. *Radiology*, 2007, 243(1): 148-157.
- [30] Broom DR, Girguis MS, Baron PW, et al. Gadodiamide-associated Nephrogenic Systemic Fibrosis: Why Radiologists Should be Concerned[J]. *AJR*, 2007, 188(2): 586-592.
- [31] Kraitchman DL, Heldman AW, Atalar E, et al. In Vivo Magnetic Resonance Imaging of Mesenchymal Stem Cells in Myocardial Infarction[J]. *Circulation*, 2003, 107(18): 2290-2293.
- [32] Krombach GA, Pfeffer JG, Kinzel S, et al. MR-guided Percutaneous Intramyocardial Injection with an MR-compatible Catheter; Feasibility and Changes in T₁ Values after Injection of Extracellular Contrast Medium in Pigs[J]. *Radiology*, 2005, 235(2): 487-494.