

代谢性显像评估心肌活力

上海市第六人民医院核医学科(上海,200233) 余永利 编译 朱瑞森 审校

摘要:血流-糖代谢的 PET 显像在确定心肌收缩功能的恢复潜力以及心肌有无活力方面,其预测的准确性不仅有助于鉴定冠心病患者的高危程度,也为非创伤性介入治疗方法的探索开辟了新的途径。其他较新的心肌活力评估方法如注水心肌组织指数和¹¹C-乙酸盐法等,尚需进一步科学论证。这些方法所得到的结果及其所展示的前景,将导致人们对心肌收缩功能可逆性损伤的机制进行更完全的阐述。

关键词:心肌活力 PET 心肌代谢显像

早期的犬实验证实,与缺血有关的代谢底物的变化可被无创伤性的 PET 利用脂肪酸和糖代谢示踪剂如¹¹C-棕榈酸盐、¹⁸F-DG (¹⁸F-脱氧葡萄糖)等检出。急性缺血性心肌中节段性的血流减少与¹¹C-棕榈酸盐的清除延缓尤其是¹⁸F-DG 的摄取增加有关。

在冠心病患者身上也可看到上述结果。根据正常心肌对代谢底物的选择,节段性低灌注心肌对¹⁸F-DG 的摄取增加。这些病人均有静息时心绞痛,因此,其血流和糖利用异常被归因于心肌缺血。然而,血流减少和糖利用增加也出现于 PET 检查之前或被检查期间并无急性缺血临床证据的病人。稳定型冠心病患者的无功能心肌也常常出现这种血流-代谢不匹配。而另一些有类似临床表现的病人,其无功能心肌则表现为血流和糖利用共同降低(或血流-代谢匹配)。

1 心肌冬眠(hibernation)和心肌顿抑(stunning)

局部心肌的收缩活动有助于冠状动脉血管再通,由此形成了心肌冬眠的概念。顿抑和冬眠与局部收缩功能可逆性恢复有关,这一点很重要。急性一过性心肌缺血,无论是血供不足诱发(supply-induced)还是劳力性诱发,均由可逆性失收缩功能所致。如果持续缺血,将引起坏死和疤痕组织形成,进而引起不

可逆的收缩功能损伤甚至缺失。细胞内平衡和细胞存活取决于代谢活性和高能磷酸盐产物维持在某一水平。由于葡萄糖可作为细胞存活的关键性旁路代谢底物,因而推测:无功能心肌对¹⁸F-DG 的吸收持续增加,表现了其潜在的恢复能力或活力(viability)。17 例心肌局部运动异常病人的研究结果支持了上述推测:无论是血流正常和¹⁸F-DG 摄取增加还是血流-代谢不匹配,85%无功能节段的心肌室壁运动功能可部分恢复或经外科血管再通术后全部恢复。相反,在 92%的血流和糖利用共同减少的节段,收缩功能不能改善。因此可以肯定,血流和外源性葡萄糖利用的 PET 显像,对证实收缩功能是否可逆和鉴别心肌是否有活力,具有相当高的准确性。

最近的一系列前瞻性研究对血流代谢显像预测心肌局部收缩功能损伤后能否恢复进行了评估,虽然研究方法各异,例如检查前禁食或进食或用不同血流示踪剂,但预测的准确性却相当接近。一般来说,血流-代谢不匹配或¹⁸F-DG 持续摄取对预测血管再通术后的心肌室壁运动功能,其准确性为 82%;相反,血流-代谢匹配或¹⁸F-DG 摄取不足,其准确性为 83%。

2 收缩功能可逆性损伤的原因

早期研究进行了仰卧踏车负荷(stress)

实验以诱发冠心病患者局部血流缺乏和急性缺血,然后延缓 ^{18}F -DG的注射,直到其正常心机的血液动力学参数、代谢活动以及代谢底物需求降至基值水平,希望能增强有关缺血代谢信号。结果提示,血流和 ^{18}F -DG确实可表达心机顿抑。另一项研究表明,35个无功能节段被证实其收缩功能在血管再通术后有所改善,其中22个(63%)在手术前PET研究中显示血流正常。因此,这些正常血流节段的顿抑可能性要大于冬眠。

给急性、负荷诱发(stress-induced)缺血(如仰卧踏车运动实验)病人注射 ^{18}F -DG,结果显示急性低灌注心机和正常心机一样可摄取示踪剂。因此,血流-代谢不匹配类似于急性负荷诱导缺血和冬眠心机,但临床症状却难以鉴别。有人断定,在缺乏急性临床症状的情况下,如果PET显示血流减少而 ^{18}F -DG摄取稳定或增强,则肯定存在有冬眠心机。

冬眠心机的糖利用是稳定还是增强仍不清楚。稳定型冠心病患者休息时乳酸产物增加证实了无氧糖酵解的增加,但不排除糖的有氧氧化。经无氧糖代谢而生成的三磷酸腺苷(ATP)对预防缺血性收缩、减少酶失活和保护ATP-K⁺通道极为重要。动物心机短期(几小时)冬眠实验已证实了乳酸的一过性释放,由此可推断血流减少后不久即有糖酵解功能的增强。使人感兴趣的是,尽管再灌注后氧供充足,无氧糖酵解功能的增强仍要持续一段时间。

另一个难以解决的问题是,形态各异的代谢底物是否能证实糖利用的增加。例如,对血管再通术后已有所改善的无功能心机进行组织学检查,发现有异常心机细胞,其典型特征包括有心机纤维的缺失和糖原颗粒的累积。许多研究报道这种“间变细胞”(dedifferentiated cells)在 ^{18}F -DG增加的心机中大量出现。

细胞存活依赖于代谢活动在某一水平上的恒定,依赖于某些残存的血流,而代谢底物

的供应尤其是潜在抑制(inhibitory)代谢的解除则是最基本的。因此,无功能心机的残留血流水平可用来检测其功能能否恢复。一些研究者已注意到血流和心机活力间的相关性,当血流减少到低于正常心机的40%~60%时,代谢活动尚可维持;低于80%时,代谢活动减弱或停止;而在50%~80%之间时,代谢活动取决于心机是否有活力。

3 活力评估的方法学动态

用 ^{18}F -DG和PET评估心机活力,各研究室采用的方法不尽相同。在某种程度上,这取决于可逆性无功能心机的糖利用特性。正常心机对代谢底物的选择取决于循环血浆中底物和激素的水平。例如,循环中高游离脂肪酸和低胰岛素水平有利于游离脂肪酸的优先氧化,在运动期间造成血浆乳酸水平的升高可致乳酸的优先利用。相反,注射示踪剂刺激胰岛素分泌可使底物的利用转向葡萄糖。动物实验和病人研究表明,顿抑或冬眠心机有限地参与这些底物调节机制。在正常心机,糖的利用由 0.69 ± 0.11 降至 $0.24 \pm 0.17\text{mmol}/(\text{min} \cdot \text{g})$,由进糖状态转向禁糖状态。而血流-代谢不匹配的心机部位,降低程度明显减弱。因此,可逆性无功能心机对 ^{18}F -DG摄取的相对量取决于正常心机糖利用的绝对速率。

对禁糖状态病人的检查表明, ^{18}F -DG摄取的增加是有活力心机的特异性证据。此法灵敏度高,即使是小面积损伤组织也可检出。然而,就局部收缩功能的完全恢复而言,这块小面积并不是连贯有序的,示踪剂不可能从血液中完全清除,以致显像效果极差甚至毫无诊断价值。

广为接受的方法是口服葡萄糖,所得显像一般都有诊断意义。此法可能错过少量活性心机,但通过比较血流和糖利用的相应分布以及正常心机基础数据的区域差别,可精确地测定血管再通术后其收缩功能有所改善

的心肌部位。

另一种实用方法是联合法,即联合应用 SPECT 和 PET 显像。²⁰¹Tl, 或者近来多见的^{99m}Tc-MIBI, 常用来评估心肌血流的分布; 而¹⁸F-DG 的 PET 用来评估静息血流不足时的残存代谢活力。此法的局限性在于 SPECT 血流显像的衰减、几何失真和这种显像技术的空间分辨力差异, 可能导致 PET 和 SPECT 相关性有限或错误的结果。

无功能心肌对¹⁸F-DG 的相对摄取可用作心肌活力的指标。其节段性摄取重度降低(超过正常心肌 50%)可考虑疤痕组织形成或坏死, 中度降低(低于 50%)则反映心肌正常活力。此法缺点是难以确定正常节段示踪剂摄取的基值, 因而无法对无功能心肌作出比较。再者,¹⁸F-DG 中度降低也可反映收缩功能的不可逆损伤, 而¹⁸F-DG 摄取重度降低则与心肌活力的变化相协调。如前所述, 有活力的心肌其血流也可降低至 70%~80%, ¹⁸F-DG 摄取下降 50%反映了代谢能力的不均衡下降。二者相对应, 即血流-代谢不匹配。

由于血流减少本身并不能确定心肌有无活力, 因而必须进行血流和局部¹⁸F-DG 摄取之间的比较。采用目测法或显像分析法可确定血流减少是否与糖的正常或增加摄取有关(糖利用和血流之比)。与正常糖摄取相比, 摄取增加提示无功能收缩的潜在恢复能力, 这并不取决于血流减少的严重程度, 仅反映正常心肌与疤痕组织的共存。

“不匹配”并不是说收缩功能在血管再通后完全恢复或全部心肌都有活力; “匹配”也不意味着某一节段心肌活力的完全丧失。再者, 正常心肌很可能与可逆性无功能心肌或疤痕组织共处于同一节段, 即使不是多数病人也有相当数量的病人属于这种情况。总之, 就血管再通后的心肌收缩功能而言, “不匹配”提示恢复的可能, “匹配”则相反。

4 血流-代谢显像的预测价值

早期研究已证实了血流-代谢不匹配与

血管再通后左室功能改善之间的相关性。例如, 病人血流-代谢不匹配的心肌节段只有一段或小范围者, 其 LVEF(左心室射血分数)保持不变; 两段以上或更大范围者, 经外科血管再通术后 12~18 周检查, 其 LVEF 从 30%±11%恢复到 45%±14%。最近的研究进一步肯定了上述结果, 同时指出血管再通后 LVEF 的上升极有意义。

最近一项回顾性研究指出, 血流-代谢不匹配病人的发病率和死亡率要高于“匹配”的病人, 平均随访时间为 12~13 个月。严重低 LVEF(一般低于 35%)和血流-代谢不匹配病人的存活率要低于“匹配”病人。“不匹配”病人更容易发生心脏意外如心肌梗塞。这项研究还指出, “不匹配”病人行介入性血管再通术可使发病率降低和存活率升高, 例如, 12 和 13 个月“匹配”病人的死亡率分别为 4% 和 12%, 而接受过保守治疗的“不匹配”病人其死亡率分别为 33% 和 41%。另两组进行过血管形成术或冠状动脉搭桥的“不匹配”病人, 其死亡率分别为 4% 和 12%。

这些随访研究提示, PET 血流-代谢方式和病人功能状态改变之间密切相关, 例如, 仅约 1/4 的病人(无论有无“不匹配”但经过保守治疗或“匹配”病人但做过血管再通术)其充血性心衰症状有所改善, 心功能由 3~4 级变为 1~2 级。这不同于接受过冠状动脉血管再通术的“不匹配”病人, 后者 80% 的病人早期心功能 3~4 级, 随访时没有或仅有一点充血性心衰症状。另一项研究结果却不尽相同, 与“匹配”病人、“匹配”且保守治疗或血管再通病人、“不匹配”且保守治疗病人相比, “不匹配”且血管再通病人心功能级的改变或改善要明显得多。

目前, 测定心肌活力的新方法不断涌现。有一种方法采用¹¹C-乙酸盐测定局部心肌的有氧代谢, 此法以有氧代谢是组织存活的基本活动为前提。另一种方法是用¹⁵O 标记的 H₂O 和 CO 测算注水组织指数(water-perfus-

able tissue index),此法认为能迅速与水交换的心肌组织具有活力,而无活力的心肌组织却不能自由进行水的交换。用此法对慢性冠状动脉疾病患者进行了研究,结果令人鼓舞。如果能注入水的组织指数至少达70%,那么可认为血管再通后的心肌收缩功能已有所恢复。

参考文献

- 1 Braunwald E, Rutherford JO. J Am Coll Cardiol, 1986; 8:1467
- 2 Rahimtoola SH. Am Heart J, 1989; 117:211
- 3 Camici P et al. Circulation, 1986; 74:81
- 4 Eitzman D et al. J Am Coll Cardiol, 1992; 20:559
- 5 Iida H et al. J Nucl Med, 1991; 32:2169
- 6 Yamamoto Y et al. Circulation, 1992; 86:167

(收稿日期:1994-07-16)

单光子灌注显像评估心肌活力

上海市第六人民医院核医学科(上海,200233) 余永利 编译 朱瑞森 审校

摘要:评估局部心肌灌注的几种方法可以获得有关心肌活力的重要信息。 ^{201}Tl 静息-再分布显像或 ^{201}Tl 负荷-再分布-再灌注显像被认为是最实用的。 ^{201}Tl 对灌注缺损严重程度的定量分析证实了心肌活力预测的准确性。低灌注固定缺损对应于有活力的心肌,它表现了血管再通术后功能的恢复。相反,重度减少的示踪剂分布大都反映了无活力的组织(疤痕组织)。然而,在灌注药物摄取和滞留的中间范围内,则难以确定活力的状态。其它方法如脂肪酸或FDG代谢显像仍是必要的。

关键词:心肌活力 SPECT ^{201}Tl $^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$

^{201}Tl 心肌灌注显像非常适合于心肌活力评估,因为示踪剂摄取和滞留需要有示踪剂吸收(灌注)、肌膜完整和正常的代谢功能。缺血后持续性的心室功能不全或顿抑,提示严重缺血后有不可逆的损伤。但这种情况常可见功能恢复,甚至在收缩功能受损几天以后。心肌顿抑表示冠状动脉血流和左室功能不匹配,因为收缩功能异常而灌注可能恢复正常。心肌灌注显像可用来预测收缩功能的恢复情况。冬眠的概念为活力和功能(血流-功能匹配)间的分离可能是由于低灌注条件下收缩功能低下。即使血流严重减少,只要细胞膜完好无损和残留血液足够输送示踪剂,灌注显像仍可测定心肌活力。

1 负荷-再分布 ^{201}Tl 显像

只要不存在不可逆损伤, ^{201}Tl 通过肌膜,被心肌摄取并与局部血流成正比。与正常灌注

区域相比, ^{201}Tl 从缺血区域“洗脱”(wash-out)的速率是降低的。另外,心肌初始摄取的 ^{201}Tl 在异常灌注区域可能出现延迟示踪剂的积聚。这些因素使缺血区域的 ^{201}Tl 灌注缺损分布随时间而改善或正常。

即使是在失调部位, ^{201}Tl 的再分布也能预测血管再通术后局部收缩功能的改善与否,因此 ^{201}Tl 再分布的结果成了心肌活力的同义语。固定的 ^{201}Tl 缺损区等同于心肌疤痕形成和左室功能不全。然而,十几年来所积累的大量证据并不支持这一观点。人们注意到静息扫描中可见近46%的灌注缺损,由此发现静息和再分布之间的真正差别。最近, ^{201}Tl 再分布扫描中所见的固定灌注缺损区其代谢活动大多数为PET所证实。PET所见的这些血流和心肌代谢不匹配可预测局部心壁运动改善与否。更重要的是,许多“不可逆” ^{201}Tl 缺损区经血管再通术后局部功能得到改善。