

瑞加诺生负荷快速磁共振心肌灌注病例1例

张璐雪^{1,2,3}, 王 茜⁴, 徐兴华⁴, 杨芳芳⁴, 张 梅^{1,2,3}, 张鹏飞^{1,2,3*}

¹络病理论创新转化全国重点实验室, 山东 济南

²教育部和国家卫健委心血管重构与功能研究重点实验室, 山东 济南

³山东大学齐鲁医院心内科, 山东 济南

⁴山东大学齐鲁医院放射科, 山东 济南

收稿日期: 2024年6月11日; 录用日期: 2024年7月4日; 发布日期: 2024年7月12日

摘 要

近年来, 磁共振心肌灌注成像已成为心肌存活性和心肌血流量评估的重要无创检查手段。心肌灌注可分为静息和负荷两种, 相较于静息心肌灌注, 负荷心肌灌注可提高检测准确性, 并提供微循环功能障碍的诊断信息。临床常用的负荷药物为腺苷, 需在磁共振扫描期间利用抗磁输液泵持续泵注, 这增加了成本和技术难度。瑞加诺生是一种有效的选择性A_{2A}腺苷受体激动剂, 可实现弹丸式给药且作用时间可人为控制, 为更简便、更快速的负荷磁共振心肌灌注带来了新可能。本文报道了我院于2022年5月开展的国内首例应用瑞加诺生的快速磁共振负荷心肌灌注检查。

关键词

负荷磁共振心肌灌注成像, 瑞加诺生, 心肌缺血, 微循环障碍

Fast Magnetic Resonance Myocardial Perfusion Imaging with Regadenoson: A Case Report and Review of the Literature

Luxue Zhang^{1,2,3}, Qian Wang⁴, Xinghua Xu⁴, Fangfang Yang⁴, Mei Zhang^{1,2,3}, Pengfei Zhang^{1,2,3*}

¹National Key Laboratory for Innovation and Transformation of Luobing Theory, Jinan Shandong

²The Key Laboratory of Cardiovascular Remodeling and Function Research, Chinese Ministry of Education, Chinese National Health Commission and Chinese Academy of Medical Sciences, Jinan Shandong

³Department of Cardiology, Qilu Hospital of Shandong University, Jinan Shandong

⁴Department of Radiology, Qilu Hospital of Shandong University, Jinan Shandong

Received: Jun. 11th, 2024; accepted: Jul. 4th, 2024; published: Jul. 12th, 2024

*通讯作者。

文章引用: 张璐雪, 王茜, 徐兴华, 杨芳芳, 张梅, 张鹏飞. 瑞加诺生负荷快速磁共振心肌灌注病例 1 例[J]. 临床医学进展, 2024, 14(7): 460-465. DOI: 10.12677/acm.2024.1472036

Abstract

In recent years, cardiac magnetic resonance perfusion imaging has become an important non-invasive diagnostic tool for the combined assessment of myocardial perfusion, myocardial viability, and myocardial function. Myocardial perfusion can be categorized into resting and stress states. Compared to resting myocardial perfusion, stress myocardial perfusion, by increasing the metabolic demand of the myocardium, can improve the positive detection rate of reduced myocardial perfusion and accurately detect coronary artery disease at an early stage. However, the commonly used stress agent adenosine has a very short half-life, requiring continuous infusion during the examination, which not only increases cost but also raises technical difficulty. Regadenoson is an effective selective A_{2A} adenosine receptor agonist that can be administered as a bolus and prolongs the duration of action, offering significantly better results than adenosine and bringing new possibilities to stress cardiac magnetic resonance perfusion imaging. This article reports on the first case in China in May 2022 where regadenoson was used for rapid magnetic resonance stress myocardial perfusion examination conducted at our hospital.

Keywords

Stress Magnetic Resonance Myocardial Perfusion Imaging, Regadenoson, Myocardial Ischemia, Microcirculatory Dysfunction

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

磁共振负荷心肌灌注成像能够直观显示心肌缺血的部位、范围、程度及类型[1], 为冠心病危险分层和干预策略提供依据, 以其无创性特征, 成为制定侵入性冠状动脉诊疗的“守门员”。检查过程中需要持续泵入腺苷 6 分钟以达到稳态负荷水平[2], 传统微量输液泵含有较多金属器件, 难以达到磁共振检查的抗磁要求。实际操作中, 需连接较长输液管路使该设备远离磁共振磁场区域, 这不仅造成腺苷在输液管路中浪费, 且很难达到稳定的输液速度。而瑞加诺生仅需单次弹丸式注射, 并在注射后 70 秒即可开始磁共振扫描[3], 可望解决上述难题。故而, 我院于 2022 年 5 月开展了国内首例应用瑞加诺生的快速磁共振负荷心肌灌注检查, 现将此病例报道如下。

2. 病例资料

2.1. 基本资料

患者女性, 71 岁, 因“发作性胸闷 2 年”于 2022 年 5 月 18 日就诊于我院心内科门诊。患者胸闷症状诱因不明确, 伴左肩背部放射痛, 每次发作持续约 2~3 分钟, 口服速效救心丸后好转。患者既往高血压病史 20 余年, 血压最高 150/130 mmHg, 平素口服“利血平”治疗, 血压控制在 130/70 mmHg 左右。患者否认早发心血管家族病史等其他慢性病史。

2.2. 入院后查体

身高 162 cm, 体重 68 kg, 身体质量指数(BMI): 25.9 kg/m²。双肺呼吸音清, 未闻及干湿性啰音。心

前区无隆起及震颤，心率 53 次/分，心律规整，主动脉瓣第一听诊区可闻及 2~3 级收缩期杂音，其余瓣膜听诊区未闻及杂音。腹部及神经系统等查体未见异常。

2.3. 入院后辅助检查

低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C) 2.93 mmol/L，丙氨酸氨基转移酶(ALT) 46 U/L；高敏肌钙蛋白 I (Hs-cTnI) 8.72 ng/l；N 端脑钠肽前体(NT-proBNP) 53.01 pg/ml；血常规、甲状腺激素水平均未见异常。超声心动图检查显示：LVEF 0.61，二尖瓣及主动脉瓣钙化，左室充盈异常。颈动脉超声发现双侧颈动脉粥样斑块形成。24 小时动态心电图结果：窦性心动过缓(平均心率)并不齐；房性早搏，时成对出现，时呈短阵房速；偶发多源性室性早搏，偶呈短阵室速；ST 段未见明显异常，T 波有时低平。心电图未见明显异常。

2.4. 诊疗经过

根据患者主诉、病史、物理查体及实验室检查，考虑患者为慢性冠状动脉综合征，经科室充分研讨并结合患者意见后，选择无创的磁共振负荷心肌灌注对患者心脏结构、功能以及心肌供血状态进行“一站式”的检查。在检查中给予瑞加诺生 0.4 mg bolus iv，患者基础心率 54 次/分，给药后最快心率达 90 次/分，完成负荷期扫描序列后立即给予二羟丙茶碱团注终止负荷，检查结果发现患者整体心肌血流储备均显著降低，左室下壁及外侧壁中下段心肌灌注减低明显(如图 1)，左心室各节段延迟扫描未见明显异常强化。

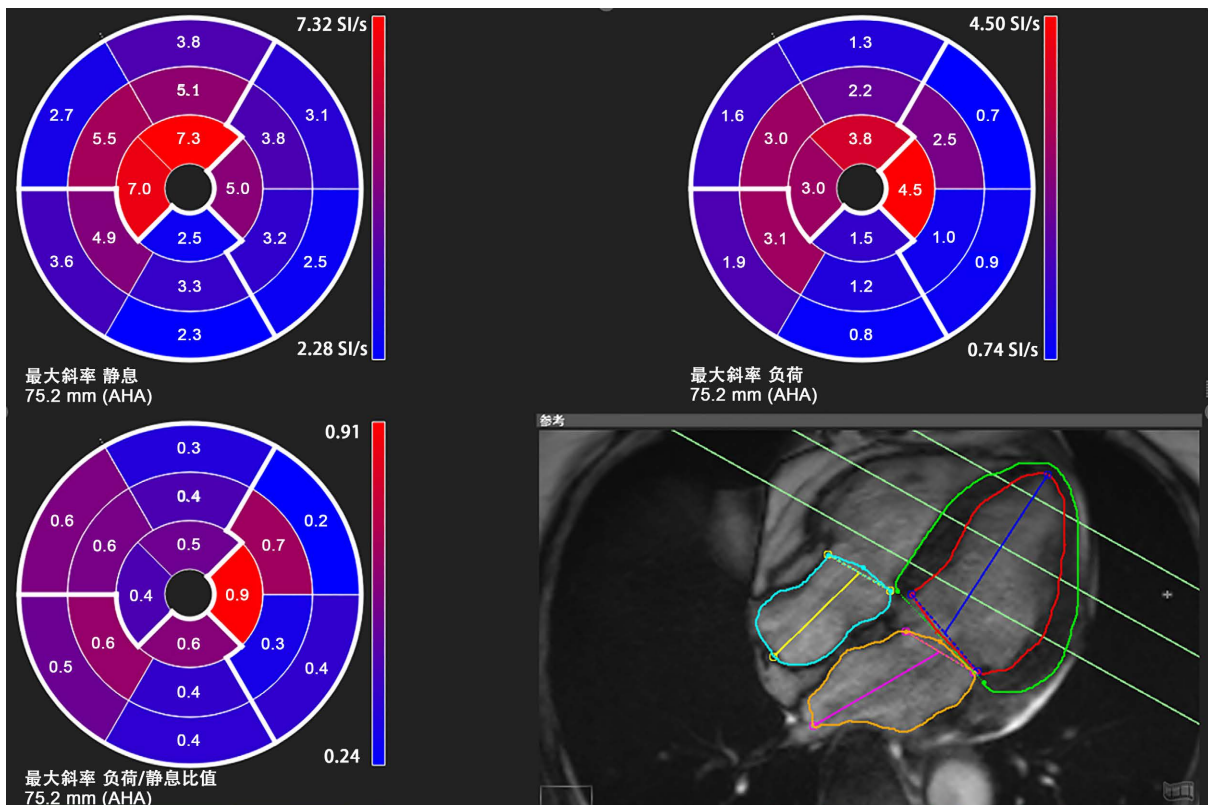


Figure 1. Fast magnetic resonance stress myocardial perfusion imaging depicting the myocardial blood flow reserve in resting, stress, and stress/rest bull's-eye plots, demonstrating a diffuse reduction in MBFR, particularly pronounced in the territory perfused by the left anterior descending artery

图 1. 快速磁共振负荷心肌灌注显像的心肌血流储备的静息、负荷及负荷/静息靶心图，显示心肌血流储备弥漫性降低，以左前降支供血区域为著

磁共振负荷心肌灌注结果明确了患者左室下壁及外侧壁中下段心肌灌注减低明显,该区域主要由左前降支进行供血,具备介入诊断指证,遂于 2022-5-25 行冠脉造影术,显示患者左前降支(LAD)近至中段狭窄 50%,左回旋支和右冠状动脉均无显著狭窄。同样以瑞加诺生负荷进行血流储备分数(FFR)检查,显示 LAD 远端 FFR 为 0.73 (如图 2 右图),存在血流限制性病变;而左回旋支和右冠状动脉 FFR 分别为 0.83 和 0.82 (如图 2 左图)。这与术前磁共振负荷心肌灌注所显示 LAD 供血区域灌注降低更加明显的发现相一致,但患者拒绝了进一步的血管腔内影像检查,要求药物保守治疗。

综合上述检查发现,我们认为该患者存在 LAD 血流限制性病变的同时,合并有冠状动脉微血管病变。遂给予患者阿司匹林联合氯吡格雷抗血小板、他汀类药物调脂、尼可地尔改善冠状动脉循环、ACEI 联合二氢吡啶类钙离子拮抗剂降压并同时扩张冠状动脉传导动脉及小动脉治疗。出院后 1 月门诊随访,患者症状较前改善。

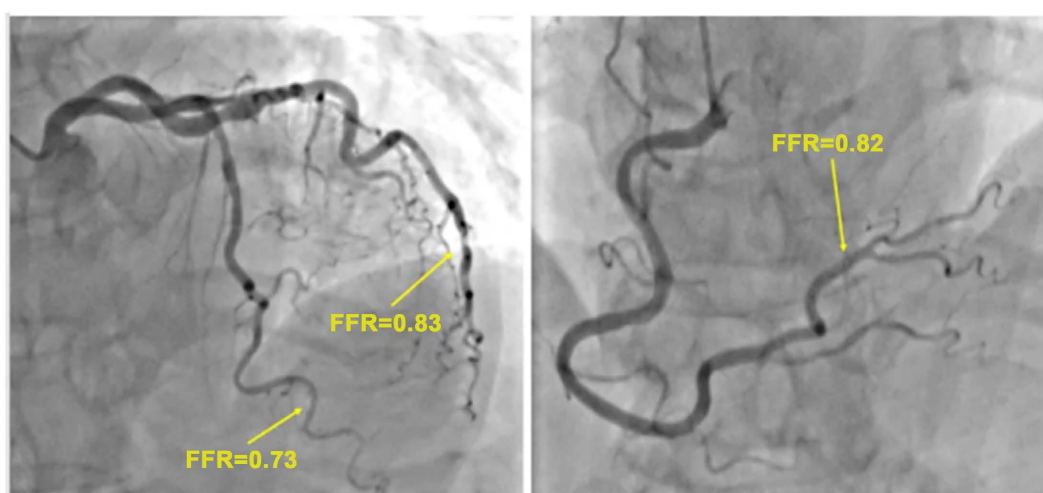


Figure 2. The left panel shows the angiography and FFR results of the left circumflex and right coronary artery; the right panel illustrates the angiography and FFR results of the left anterior descending artery

图 2. 左图为左回旋支和右冠状动脉造影及 FFR 结果;右图为左前降支造影及 FFR 结果

3. 讨论

近年来,我国冠心病的发病率仍然呈逐年上升的趋势[4][5],对于冠心病的早期诊断与治疗是心血管领域研究的一个热点与难点。通常认为,冠心病是冠状动脉狭窄或阻塞导致心肌供氧减少、灌注减低,随之心肌的舒张、收缩功能受损,最终引起相应的心肌缺血症状的疾病[6]。但越来越多的研究发现冠状动脉解剖狭窄与心肌缺血存在着不匹配的情况,冠状动脉狭窄是否引起心肌缺血,除了与狭窄程度相关,还与血管供应的心肌范围大小、是否存在瘢痕、侧支循环以及斑块的性质相关。并且静息状态下冠状动脉呈轻中度狭窄时,冠脉系统的小动脉管壁有代偿性扩张能力,可使心肌灌注血流量维持在正常水平,从而不会引起心肌缺血[7]。因此传统的冠状动脉造影并不适用于心肌水平的缺血诊断,早期发现心肌灌注异常对缺血性心脏病的诊断与治疗有重要的临床意义。

磁共振心肌灌注成像是目前无创性功能学评估心肌缺血的一项重要影像学诊断方法,不仅可用来评估心肌缺血部位、范围、程度,也用来推测“罪犯血管”。磁共振心肌灌注成像分为静息心肌灌注显像和负荷心肌灌注显像。静息灌注时由于冠状动脉自身调节和代偿,多数患者静息时心肌血流无明显异常,所以需要通过负荷试验来诱发患者因冠状动脉储备功能异常所致心肌血流减低。心肌负荷一般采取运动负荷或药物负荷。但在临床工作中部分患者无法完成运动负荷或运动负荷无法达到要求运动量,而

药物负荷恰好可以解决这一难题[8]。随着磁共振药物负荷心肌灌注成像不断被应用到临床工作中,大量的单中心及多中心研究表明其对于诊断冠心病(冠脉造影下冠状动脉狭窄 $\geq 70\%$)有着良好的敏感性(0.91)和特异性(0.80),可以被广泛推广于临床工作中[9]-[11]。除此以外,负荷磁共振心肌灌注成像的诊断效果要优于核医学灌注成像,因其具有良好的空间分辨率与更高的敏感性[12]。一项前瞻性研究中比较了多参数心脏磁共振成像和 SPECT 与冠状动脉造影的诊断性能,显示出与 SPECT 相比,心脏磁共振灌注成像的敏感性和阴性预测值明显更高。值得注意的是有研究发现以血流储备分数为“金标准”,磁共振负荷心肌灌注成像的敏感度为 84%至 90%,特异度为 89%至 92%,能很好地预测主要不良心血管事件[13]。因此,在临床工作中应考虑首先选择磁共振负荷心肌灌注成像作为无创评估冠心病的检查。

负荷药物主要有两类,一类是多巴酚丁胺为代表的正性肌力类药物,另一类是以腺苷为代表的冠脉扩张类药物,临床工作中多使用腺苷作为负荷药物。腺苷是一种内源性嘌呤核苷,能与心脏血管 A2 受体结合,产生直接、快速、短暂的冠状小动脉扩张作用,使正常冠脉血流量增加 4 至 5 倍。冠脉有狭窄时,出现“冠脉盗血”现象。同时,可使冠脉血流速度增加,心内膜下冠脉血流减少而更易缺血。此时给造影剂,就能发现静息状态下无法发现的心肌缺血灶。由于腺苷半衰期极短,需要持续泵注才能达到并维持最大充血状态,这意味着在检查过程中需持续使用能够在磁共振成像扫描期间安全使用的抗磁微量泵,这不仅极大提升了检查的成本,也限制了该检查在临床工作中的普及。

而本病例应用的新型负荷药物为瑞加诺生,为国内首次应用此药完成的快速磁共振负荷心肌灌注检查,此病例的成功应用打破了腺苷作为负荷药物时检查成本高、花费时间长、技术难度大的困境。瑞加诺生是一种有效的选择性 A2A 腺苷受体激动剂,弹丸式给药可在 1 分钟内达到最大充血状态并持续作用达 16 分钟,且其 A2A 受体激动效应可以被茶碱类药物阻断。本病例在检查操作过程中根据药物特点优化了检查流程,使得包括电影序列、负荷心肌灌注序列、静息态心肌灌注序列及心肌延迟强化序列在内的整个检查仅用时 30 分钟。此外,已有研究发现腺苷与瑞加诺生负荷显像间没有明显差异[14]。理想的负荷显像需在提供最佳的诊断准确性和预后信息的同时保证安全性,腺苷是非选择性的,可能导致 A1 激活引起的房室阻滞,A2B 和 A3 受体激活引起的支气管收缩。相比之下,瑞加诺生选择性地对 A2A 受体发挥其作用,以实现所需的冠状动脉扩张,同时与先前报道的腺苷相比,副作用较少,且更易被耐受[15],并有多项研究发现,哮喘和慢性阻塞性肺疾病患者可很好地耐受瑞加诺生[16]-[18],这也是瑞加诺生作为负荷显像药物的优势之一。

回顾本病例,患者 2 年来反复出现发作性心前区不适,伴左肩背部放射痛,考虑患者稳定型心绞痛可能性大,但未明确血管病变及心肌灌注情况,此时选择快速磁共振负荷心肌灌注检查相较于冠脉造影而言不仅具有无创、无电离辐射的优势,还有助于确诊微血管性冠心病,同时因为瑞加诺生代替腺苷作为本次检查的负荷药物,无需持续使用抗磁微量泵,明显降低了此次检查的成本与技术难度。检查结果发现患者左前降支供血区域的心肌血流储备弥漫性减低,冠状动脉造影术及 FFR 检查结果同样佐证了上述结论,据此我们考虑该患者存在微循环障碍,这可能是导致患者反复发生心前区不适的重要原因之一,并且结合患者高血压的病史,高血压与冠脉微循环病变密切相关,可影响微循环的正常功能。

总之,相比于有创性的冠状动脉造影术,瑞加诺生负荷快速磁共振心肌灌注不仅具有无创性、无电离辐射、可早期准确发现微循环障碍的优势,同时瑞加诺生的成功应用降低了检查的成本与技术难度,使得快速负荷磁共振心肌灌注有希望在各级医院得到广泛开展。

参考文献

- [1] Chen, Z., Sun, B., Duan, Q., Xue, Y. and Chen, L. (2018) 3.0T Contrast-Enhanced Whole-Heart Coronary Magnetic Resonance Angiography for Simultaneous Coronary Artery Angiography and Myocardial Viability in Chronic Myo-

- cardial Infarction. *Medicine*, **97**, e13138. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000013138>
- [2] Kitkungvan, D., Lai, D., Zhu, H., Roby, A.E., Johnson, N.P., Steptoe, D.D., *et al.* (2017) Optimal Adenosine Stress for Maximum Stress Perfusion, Coronary Flow Reserve, and Pixel Distribution of Coronary Flow Capacity by Kolmogorov-Smirnov Analysis. *Circulation: Cardiovascular Imaging*, **10**, e005650. <https://doi.org/10.1161/circimaging.116.005650>
 - [3] 彭安庆, 郑敏娟. 药物负荷超声心动图及新型腺苷类负荷药物的临床应用[J]. 中华医学超声杂志(电子版), 2024, 21(2): 183-186.
 - [4] Go, A.S., Mozaffarian, D., Roger, V.L., *et al.* on Behalf of the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee (2013) Executive Summary: Heart Disease and Stroke Statistics-2013 Update: A Report from the American Heart Association. *Circulation*, **127**, 143-152. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e318282ab8f>
 - [5] Gaziano, T.A., Bitton, A., Anand, S., Abrahams-Gessel, S. and Murphy, A. (2010) Growing Epidemic of Coronary Heart Disease in Low- and Middle-Income Countries. *Current Problems in Cardiology*, **35**, 72-115. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2009.10.002>
 - [6] Judd, R.M., Lugo-Olivieri, C.H., Arai, M., Kondo, T., Croisille, P., Lima, J.A.C., *et al.* (1995) Physiological Basis of Myocardial Contrast Enhancement in Fast Magnetic Resonance Images of 2-Day-Old Reperfused Canine Infarcts. *Circulation*, **92**, 1902-1910. <https://doi.org/10.1161/01.cir.92.7.1902>
 - [7] Rochitte, C.E., Lima, J.A.C., Bluemke, D.A., Reeder, S.B., McVeigh, E.R., Furuta, T., *et al.* (1998) Magnitude and Time Course of Microvascular Obstruction and Tissue Injury after Acute Myocardial Infarction. *Circulation*, **98**, 1006-1014. <https://doi.org/10.1161/01.cir.98.10.1006>
 - [8] 郭彩艳, 靳春荣. 腺苷药物在心血管疾病诊治中的应用进展[J]. 心血管病学进展, 2019, 40(7): 1011-1014.
 - [9] Al-Saadi, N., Nagel, E., Gross, M., Bornstedt, A., Schnackenburg, B., Klein, C., *et al.* (2000) Noninvasive Detection of Myocardial Ischemia from Perfusion Reserve Based on Cardiovascular Magnetic Resonance. *Circulation*, **101**, 1379-1383. <https://doi.org/10.1161/01.cir.101.12.1379>
 - [10] Wolff, S.D., Schwitter, J., Coulden, R., Friedrich, M.G., Bluemke, D.A., Biederman, R.W., *et al.* (2004) Myocardial First-Pass Perfusion Magnetic Resonance Imaging. *Circulation*, **110**, 732-737. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000138106.84335.62>
 - [11] Giang, T., Nanz, D., Coulden, R., Friedrich, M., Graves, M., Alsaadi, N., *et al.* (2004) Detection of Coronary Artery Disease by Magnetic Resonance Myocardial Perfusion Imaging with Various Contrast Medium Doses: First European Multi-Centre Experience. *European Heart Journal*, **25**, 1657-1665. <https://doi.org/10.1016/j.ehj.2004.06.037>
 - [12] Greenwood, J.P., Maredia, N., Younger, J.F., Brown, J.M., Nixon, J., Everett, C.C., *et al.* (2012) Cardiovascular Magnetic Resonance and Single-Photon Emission Computed Tomography for Diagnosis of Coronary Heart Disease (CE-MARC): A Prospective Trial. *The Lancet*, **379**, 453-460. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(11\)61335-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(11)61335-4)
 - [13] 中华医学会心血管病学分会影像学组, 中国医师协会放射医师分会心血管专业委员会. 无创性心血管影像学技术临床适用标准中国专家共识[J]. 中华心血管病杂志, 2020, 48(11): 906-921.
 - [14] Hsiao, E., Ali, B., Blankstein, R., Skali, H., Ali, T., Bruyere, J., *et al.* (2013) Detection of Obstructive Coronary Artery Disease Using Regadenoson Stress and ⁸²Rb PET/CT Myocardial Perfusion Imaging. *Journal of Nuclear Medicine*, **54**, 1748-1754. <https://doi.org/10.2967/jnumed.113.120063>
 - [15] Thomas, G.S., Tammelin, B.R., Schiffman, G.L., Marquez, R., Rice, D.L., Milikien, D., *et al.* (2008) Safety of Regadenoson, a Selective Adenosine A_{2A} Agonist, in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial (RegCOPD Trial). *Journal of Nuclear Cardiology*, **15**, 319-328. <https://doi.org/10.1016/j.nuclcard.2008.02.013>
 - [16] Prenner, B.M., Bukofzer, S., Behm, S., Feaheny, K. and McNutt, B.E. (2012) A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Assessing the Safety and Tolerability of Regadenoson in Subjects with Asthma or Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Journal of Nuclear Cardiology*, **19**, 681-692. <https://doi.org/10.1007/s12350-012-9547-4>
 - [17] Husain, Z., Palani, G., Cabrera, R., Karthikeyan, A.S., Dhanalakota, S., Pathmanathan, S., *et al.* (2011) Hemodynamic Response, Arrhythmic Risk, and Overall Safety of Regadenoson as a Pharmacologic Stress Agent for Myocardial Perfusion Imaging in Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Bronchial Asthma Patients. *The International Journal of Cardiovascular Imaging*, **28**, 1841-1849. <https://doi.org/10.1007/s10554-011-0003-3>
 - [18] Leaker, B.R., O'Connor, B., Hansel, T.T., Barnes, P.J., Meng, L., Mathur, V.S., *et al.* (2008) Safety of Regadenoson, an Adenosine A_{2A} Receptor Agonist for Myocardial Perfusion Imaging, in Mild Asthma and Moderate Asthma Patients: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Journal of Nuclear Cardiology*, **15**, 329-336. <https://doi.org/10.1016/j.nuclcard.2008.02.009>