

◆ 综述

Progresses of coronary flow reserve in coronary microvascular disease

WANG Wenrui, ZHANG Guojian, WANG Xuemei*

(Department of Nuclear Medicine, the Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Huihot 010050, China)

[Abstract] Coronary microvascular disease (CMVD) is prevalent in patients with chest pain of unobstructed coronary artery disease, which is associated with adverse cardiovascular events. Measurement of coronary flow reserve (CFR) is one of the effective methods for evaluating CMVD. CFR can be quantified with a variety of methods, including invasive techniques and noninvasive techniques, which have important clinical value for early diagnosis, prognosis assessment and clinical treatment of CMVD. The research progresses of CFR in CMVD were reviewed in this article.

[Key words] Coronary artery disease; Flow reserve; Positron-emission tomography; Tomography, emission-computed, single-photon; Echocardiography, Doppler; Magnetic resonance imaging

DOI: 10.13929/j.1003-3289.201802117

冠状动脉血流储备在冠状动脉微血管病变中的应用进展

王文睿, 张国建, 王雪梅*

(内蒙古医科大学附属医院核医学科, 内蒙古 呼和浩特 010050)

[摘要] 冠状动脉微血管病变(CMVD)普遍存在于无梗阻性冠状动脉疾病的胸痛患者中,并与不良心血管预后相关。测定冠状动脉血流储备(CFR)是评价 CMVD 的有效方法之一。临床上可通过多种有创或无创性检查方法定量测定 CFR,对早期诊断 CMVD、预后评估及制定临床治疗方案等均有重要价值。本文就 CFR 在 CMVD 中的应用进展进行综述。

[关键词] 冠状动脉疾病;血流储备;正电子发射断层摄影术;体层摄影术,发射型计算机,单光子;超声心动描记术,多普勒;磁共振成像

[中图分类号] R541; R445 [文献标识码] A [文章编号] 1003-3289(2018)11-1720-04

近年来,冠状动脉疾病(coronary artery disease, CAD)的治疗率有所提高,但患者死亡率却不降反升,原因可能在于冠状动脉微血管病变(coronary microvascular disease, CMVD),且后者无法被心脏造

影发现。CMVD 常表现为冠状动脉内皮功能障碍、血管重塑、全身炎症、血管密度和血液黏度变化共同导致的血流储备(coronary flow reserve, CFR)受损^[1]。定量测定 CFR 对指导心血管疾病治疗、改善患者症状及预测预后有重要意义。本文就 CFR 在 CMVD 中的应用进展进行综述。

1 微血管结构及生理功能

冠状动脉微血管由微动脉、毛细血管和微静脉组成,直径小于 200 μm ,广泛分布于冠状动脉树末端,是心肌血流量及代谢调控的主要部位;其内血液容量占冠状动脉血管的 95%,以维持心肌的血液供应和需

[基金项目] 内蒙古自治区科技计划项目基金(2017 年)、国家自然科学基金(81560686)。

[第一作者] 王文睿(1991—),女,山西晋中人,在读硕士。研究方向:心脏核医学。E-mail: 282281823@qq.com

[通信作者] 王雪梅,内蒙古医科大学附属医院核医学科,010050。E-mail: wangxuemei201010@163.com

[收稿日期] 2018-02-28 [修回日期] 2018-08-07

求^[2]。冠状动脉微血管的首要功能是肌源性调控,即血管平滑肌上的牵张感受器通过感受管腔内压力变化而做出反应;另一功能是代谢性调控:心肌耗氧量增加时,血流量增加,主要与小动脉舒张有关,如心肌耗氧量下降,则小动脉收缩,血流随之减少,使血流量与心肌耗氧量的变化相匹配^[3]。

2 病理分型

2.1 不伴 CAD 及心肌病的 CMVD^[4] ①X 综合征:即微血管性心绞痛,常由冠状动脉微血管异常收缩、血管器质性狭窄或血管扩张能力降低引起,心理和精神因素也可能是其发生的主要影响因素^[5];②冠状动脉慢血流:休息时微血管阻力异常增高,表现为休息性心绞痛;血管造影显示冠状动脉远端血流灌注延迟;有学者^[6]提出微血管腔变小和血流减慢与血管内皮功能失调、细胞水肿、毛细血管损伤相关;③ST 段抬高型心肌梗死:通常有一过性血栓形成,随后形成微栓塞,进而导致冠状动脉造影正常而微血管功能障碍的心肌梗死;目前尚不清楚微血管功能障碍在其中的作用^[7]。

2.2 心肌病相关 CMVD 多种疾病与 CMVD 相关,如肥厚型心肌病、扩张型心肌病、主动脉瓣狭窄、左心室肥大及淀粉样心肌病等,但对其因果关系目前尚无定论^[8-10]。

2.3 合并阻塞性冠状动脉疾病的 CMVD 稳定型心绞痛、血管痉挛性心绞痛(诱导心外膜冠状动脉痉挛)及缺血性 ST 段改变等均可能合并 CMVD^[11-12]。

2.4 医源相关性 CMVD 20%~30% 心绞痛患者冠状动脉血运重建成功后仍表现出持续性胸痛,原因可能在于不完全血运重建、无法识别的残余阻塞性疾病、冠状动脉痉挛和 CMVD,血管造影可未见明显阻塞性 CAD^[13]。

3 诊断技术

3.1 评价指标 CFR 为冠状动脉扩张至最大程度时与静息状态下的心肌血流量(myocardial blood flow, MBF)的比值。冠状动脉狭窄程度增加时,CFR 逐渐减低,而静息 MBF 仍可保持正常;当狭窄>85%时,静息 MBF 减低。CFR 可显示血管功能的早期异常改变,是测量冠状动脉系统储备功能的整体指标。心外膜冠状动脉明显狭窄可致 CFR 下降,但若冠状动脉造影未见明显狭窄而 CFR 降低,则提示微血管功能异常。正常人 CFR 为 4~5,因检测方式不同而在参考范围内波动,但如果 $CFR < 2.0$,则为异常,故以 $CFR = 2.0$ 作为判断微血管功能障碍的临界值^[14]。有学者^[15]认为 $CFR < 2.0$ 患者的心血管不良事件发生

率高于 $CFR \geq 2.0$ 者,并提出 CFR 可作为预测无心肌灌注缺损胸痛患者预后的独立因子。

3.2 有创性技术

3.2.1 温度稀释法 将已知容量和温度的溶液经导管注入冠状静脉窦的远心端,通过导管壁上的热敏电阻(位于冠状静脉窦的近心端)可测量目标部位血液温度降低的程度,而冠状静脉窦的血流量与单位时间内热稀释的程度呈正比,故可测得单位时间内的平均血流量,即 MBF;CFR 则为充血状态与基线状态时的 MBF 之比^[16]。此法的不足是受压力、温度、生理盐水注射剂量和速度以及与血液混合不均等因素影响,测量结果可存在偏倚。

3.2.2 冠状动脉内多普勒血流导丝 通过多普勒血流导丝可进行血管内超声检查,利用声波的多普勒效应测量血流速度及 CFR,即冠状动脉最大流速(给予血管扩张剂后)与基础流速的比值^[17]。此法可准确测量各支冠状动脉的血流速度及 CFR,探测微循环完整性及功能状况,是目前测量 CFR 的“金标准”^[18];不足是血流频谱的准确性易受血流动力学、导丝在管腔中的位置、注射血管扩张剂后管腔面积的变化等影响。

3.3 无创性技术

3.3.1 经胸多普勒超声心动图(transthoracic Doppler echocardiography, TTDE)^[19] 于静息期间和腺苷灌注期间通过脉冲波多普勒记录冠状动脉流速分布,并记录静息和充血期间平均舒张期血流速度曲线,CFR 为腺苷负荷期与静息期峰值速度之比。此法具有无创、省时、可床旁检查、费用较低及可重复测量等优势,但依赖于声窗;其评价左前降支微血管功能的可靠性较好,而对后降支的检查成功率仅为 54%~86%,对左旋支的成功率则更低,易漏诊轻度冠状动脉微血管功能障碍。

3.3.2 心脏磁共振(cardiovascular MR, CMR)

CMR 通过高速静脉注射钆对比剂及延迟显像反映心肌微循环状态。MR 延迟增强扫描时,正常心肌随钆对比剂首过信号强度均匀上升,而病变微血管使对比剂渗透缓慢,致缺血部位表现为肉眼可见的相对低信号区域,也可通过绘制 ROI 的强度曲线,测量静息及充血状态的 MBF[ml/(min·g)]^[20];但扭曲的冠状动脉和心肺运动均会影响 CMR 结果,对于细小的微血管效果尚不理想,且存在体内有磁性金属物体者为 MR 检查绝对禁忌证的问题。

3.3.3 核素心肌灌注显像(myocardial perfusion imaging, MPI) MPI 通过观察负荷和静息状态下心

肌细胞摄取显像剂的量评估心肌细胞缺血和功能障碍,可反映冠状动脉血流储备及心肌细胞活性,包括 PET/CT 和 SPECT/CT 技术。目前 MPI 已成为探索微血管病变患者病理生理学及心功能变化的重要影像学手段之一,是定量测定局部 MBF 及 CFR 的重要显像技术,对负荷诱发的心肌血流灌注异常和左心室功能改变的灵敏度和特异度均较高。

4 MPI 定量分析技术在 CMVD 中的应用与进展

4.1 PET/CT 心肌灌注显像 经静脉注入正电子核素标记物($^{13}\text{N-NH}_3$ 和 ^{82}Rb)后, PET/CT 记录显像剂通过血液循环系统进入心肌的全过程,并测定心肌摄取显像剂的量,利用动脉输入函数及显像剂在血液中药代动力学的房室模型计算获得 MBF;以血管扩张剂使冠状动脉充分扩张后的 MBF 与静息状态 MBF 的比值即 CFR,可检测局部冠状动脉微血管血流^[21]。

PET/CT 目前已成为公认的无创性测定 MBF 及 CFR 的“金标准”,其准确性和可重复性均已获得证实^[22]。有学者^[23]采用负荷 $^{13}\text{N-NH}_3$ PET/CT 心肌灌注显像观察 42 例疑诊 X 综合征患者,发现 PET/CT 可检出 X 综合征患者冠状动脉血流储备明显降低。有学者^[24]对 51 例肥厚型心肌病(hypertrophic cardiomyopathy, HCM)患者行双嘧达莫负荷 $^{13}\text{N-NH}_3$ PET/CT 心肌灌注显像,发现其双嘧达莫负荷后心肌血流灌注量明显低于对照组($P < 0.001$),提示 HCM 患者的微血管功能受损;随访 2.2~9.1 年,16 例出现不良事件,提示 PET/CT 心肌灌注显像测定冠状动脉微血管功能障碍严重程度可作为 HCM 患者长期临床恶化和心血管原因死亡的独立预测因素。PET/CT 可提供狭窄冠状动脉的病理生理信息,对探测缺血发生、评估疗效和预后、危险度分层及治疗决策均有重大意义^[25]。

4.2 SPECT/CT 心肌灌注显像 SPECT/CT 利用 ^{201}Tl 或 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 标记的示踪剂记录静息和负荷状态下心肌放射活性,反映 2 种状态下节段性心肌灌注减低、灌注缺损或灌注再分布,并通过 SPECT 采集获得的时间放射活性曲线及组织房室模型获得静息和负荷状态下 MBF 以及 CFR^[26]。随着探测器灵敏度提升、软件技术的发展以及新一代碲化镉锌半导体探测器光子检测准直器的应用, SPECT/CT 心肌灌注显像的分辨率有所提高,结合衰减、散射物理效应的有效校正,可与 PET/CT 一样进行定量分析^[27]。SPECT/CT 检查费用相对较低,无需加速器,且检测心肌存活性的敏感度高于 PET/CT,可广泛用于临床^[28]。

有学者^[29]分析 SPECT/CT 测量人体心肌血流的可行性,发现 SPECT/CT 静息和负荷状态下的 MBF 与以 $^{13}\text{N-NH}_3$ PET/CT 所测值相差 1.6~1.9 倍,可能是 2 种不同药物的特性和计算血流值时所用的生理数学模型不同所致,而所测 CFR 则与以 $^{13}\text{N-NH}_3$ PET/CT 测值相似,提示 CFR 预测发生心肌梗死的危险性、心肌病死亡率等的价值高于 MBF。

5 小结

长期冠状动脉微血管功能障碍可引起心肌缺血反复发作和心肌细胞坏死,最终导致心肌纤维化、左心室重构及心力衰竭,故及时诊断和治疗 CMVD 有重要意义。PET/CT 核素心肌灌注显像可为心脏生理和病理生理学研究提供重要信息,为微血管病变的早期诊断、治疗以及预后提供参考^[30],但高成本和程序复杂限制了其常规临床应用。SPECT/CT 心肌灌注显像评估 CFR 与 PET/CT 的一致性良好,尤其适用于无法取得正电子药物的地区,应用前景广阔。

[参考文献]

- [1] Dean J, Cruz SD, Mehta PK, et al. Coronary microvascular dysfunction: Sex-specific risk, diagnosis, and therapy. *Nat Rev Cardiol*, 2015, 12(7):406-414.
- [2] Duncker DJ, Koller A, Merkus D, et al. Regulation of coronary blood flow in health and ischemic heart disease. *Prog Cardiovasc Dis*, 2015, 57(5):409-422.
- [3] Crystal GJ, Lloyd WK. Fractional flow reserve: Physiological basis, advantages and limitations, and potential gender differences. *Curr Cardiol Rev*, 2015, 11(3):209-219.
- [4] Crea F, Camici PG, Bairey Merz CN. Coronary microvascular dysfunction: An Update. *Eur Heart J*, 2014, 35(17):1101-1111.
- [5] Shmilovich H, Deutsch V, Roth A, et al. Circulating endothelial progenitor cells in patients with cardiac syndrome X. *Heart*, 2007, 93(9):1071-1076.
- [6] 田路冰,夏岳,刘超,等.微血管病变与缺血性心脏病. *心血管病学进展*, 2009, 30(6):954-956.
- [7] Lerman A, Holmes DR, Herrmann J, et al. Microcirculatory dysfunction in ST-elevation myocardial infarction: Cause, consequence, or both? *Eur Heart J*, 2007, 28(7):788-797.
- [8] Olivetto I, Girolami F, Sciagrà R, et al. Microvascular function is selectively impaired in patients with hypertrophic cardiomyopathy and sarcomere myofilament gene mutations. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 58(8):839-848.
- [9] Koutalas E, Kanoupakis E, Vardas P. Sudden cardiac death in non-ischemic dilated cardiomyopathy: A critical appraisal of existing and potential risk stratification tools. *Int J Cardiol*, 2013, 167(2):335-341.

- [10] Cetin MS, Cetin E, Aras D, et al. Coronary slow flow phenomenon: Not only low in flow rate but also in myocardial energy expenditure. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2015, 25(10): 931-936.
- [11] 赵翠婷,王永槐,马春燕,等.左心室心肌做功效能评价冠状动脉慢血流患者左心室收缩及舒张功能. *中国医学影像技术*, 2018, 34(4):533-537.
- [12] Rezkalla SH, Kloner RA. Coronary no-reflow phenomenon: From the experimental laboratory to the cardiac catheterization laboratory. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2008, 72(7):950-957.
- [13] Clive Landis R, Murkin JM, Stump DA, et al. Consensus statement: Minimal criteria for reporting the systemic inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Heart Surg Forum*, 2010, 13(2):E116-E123.
- [14] Chareonthaitawee P, Kaufmann PA, Rimoldi O, et al. Heterogeneity of resting and hyperemic myocardial blood flow in healthy humans. *Cardiovasc Res*, 2001, 50(1):151-161.
- [15] Westergren HU, Michaelsson E, Blomster JI, et al. Determinants of coronary flow reserve in non-diabetic patients with chest pain without myocardial perfusion defects. *PLoS One*, 2017, 12(4):e0176511.
- [16] Williams RP, de Waard GA, De Silva K, et al. Doppler versus thermodilution-derived coronary microvascular resistance to predict coronary microvascular dysfunction in patients with acute myocardial infarction or stable angina pectoris. *Am J Cardiol*, 2018, 121(1):1-8.
- [17] Niccoli G, Indolfi C, Davies JE. Evaluation of intermediate coronary stenoses in acute coronary syndromes using pressure guidewire. *Open Heart*, 2017, 4(2):e000431.
- [18] 中华医学会心血管病学分会基础研究学组,中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组,中华医学会心血管病学分会女性心脏健康学组,等.冠状动脉微血管疾病诊断和治疗的中国专家共识. *中国循环杂志*, 2017, 32(5):421-430.
- [19] 刘增波,谭跃萍,方平,等.经胸多普勒超声心动图对正常冠状静脉窦的测定及其可重复性的研究. *中国医学影像技术*, 2005, 21(12):1888-1890.
- [20] Gotschy A, Niemann M, Kozerke SA, et al. Cardiovascular magnetic resonance for the assessment of coronary artery disease. *Int J Cardiol*, 2015, 193:84-92.
- [21] Anagnostopoulos C, Georgakopoulos A, Pianou N, et al. Assessment of myocardial perfusion and viability by positron emission tomography. *Int J Cardiol*, 2013, 167(5):1737-1749.
- [22] Manabe O, Naya M, Aikawa T, et al. PET/CT scanning with 3D acquisition is feasible for quantifying myocardial blood flow when diagnosing coronary artery disease. *EJNMMI Res*, 2017, 7(1):52.
- [23] De Vries J, Dejongste MJ, Jessurun GA, et al. Myocardial perfusion quantification in patients suspected of cardiac syndrome X with positive and negative exercise testing: A [^{13}N] ammonia positron emission tomography study. *Nucl Med Commun*, 2006, 27(10):791-794.
- [24] Cecchi F, Olivetto I, Gistri R, et al. Coronary microvascular dysfunction and prognosis in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med*, 2003, 349(11):1027-1035.
- [25] 张国建,王雪梅. ^{13}N - NH_3 PET 腺苷负荷-静息心肌灌注显像联合冠状动脉 CT 血管造影对冠心病的诊断价值. *中国医学影像学杂志*, 2013, 21(7):517-521.
- [26] Hsu B, Chen FC, Wu TC, et al. Quantitation of myocardial blood flow and myocardial flow reserve with Tc-99m-sestamibi dynamic SPECT/CT to enhance detection of coronary artery disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2014, 41(12): 2294-2306.
- [27] Bailey DL, Willowson KP. An evidence-based review of quantitative SPECT imaging and potential clinical applications. *J Nucl Med*, 2013, 54(1):83-89.
- [28] Gullberg GT, Reutter BW, Sitek A, et al. Dynamic single photon emission computed tomography—basic principles and cardiac applications. *Phys Med Biol*, 2010, 55(20):R111-R191.
- [29] HsuB, Chen WJ, Chen FC, et al. Quantitation of myocardial blood flow with quantitative dynamic SPECT/CT. *Annals of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 2012, 25(4):190-200.
- [30] 杨吉琴,李娟,平学军.腺苷负荷心肌灌注显像与双源 CT 冠状动脉造影诊断冠心病. *中国医学影像技术*, 2011, 27(12): 2465-2468.

消 息

《中国医学影像技术》作者投稿请登录本刊网站(www.cjmit.com)主页,点击左上角“作者登录”进入,第一次投稿需完成作者注册;专家审稿请点击“审稿登录”进入。

为了便于广大作者、读者查阅本刊文献,本站提供从 1985 年起的过刊和现刊的全文检索。