

❖ 综述

Progresses of echocardiography in evaluating coronary slow flow phenomenon

LI Yao¹, CHEN Xinyun^{2*}, LU Cong², YAN Dong'e¹

(1. Department of Cardiac Function, 2. Department of Cardiovascular Medicine, Chengdu First People's Hospital, Chengdu 610041, China)

[Abstract] Coronary slow flow phenomenon (CSFP) is an angiographic diagnosis characterized by delayed peripheral coronary perfusion in the absence of significant epicardial coronary lesions. Cardiac structure and systolic function of most patients had no abnormality, but there might be recurrent chest pain with impairment in quality of life. Therefore, it is very important to diagnose and assess CSFP using noninvasive, easy and safe technique. With the development of echocardiography in recent years, CSFP can be quantitatively and qualitatively analyzed with conventional echocardiography, two-dimensional and three-dimensional speckle tracking echocardiography and myocardial contrast echocardiography. Progresses of echocardiography in evaluating CSFP were reviewed in this article.

[Key words] Echocardiography; Coronary vessels; Slow flow

DOI:10.13929/j.1003-3289.201703164

超声心动图评价冠状动脉慢血流现象的研究进展

黎瑶¹, 陈新云^{2*}, 卢聪², 延东娥¹

(1. 成都市第一人民医院心功能科, 2. 心内科, 四川 成都 610041)

[摘要] 冠状动脉慢血流现象(CSFP)指通过冠状动脉造影发现冠状动脉末梢灌注延迟,但无明显的冠状动脉病变。多数患者并无心脏结构及收缩功能异常,但可能出现胸痛症状反复发作,严重影响患者的生活质量。因此,以简便、无创、安全的检查手段确诊并评估 CSFP 尤为重要。随着近年超声心动图的发展,通过常规超声、二维及三维斑点追踪成像及心肌 CEUS 等多种超声技术均可对 CSFP 进行定性、定量分析。本文对超声心动图评价 CSFP 的研究进展进行综述。

[关键词] 超声心动图; 冠状血管; 慢血流

[中图分类号] R540.45; R541.4 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003-3289(2017)11-1724-04

冠状动脉慢血流现象(coronary slow flow phenomenon, CSFP)指通过冠状动脉造影发现冠状动脉末梢灌注延迟,但无明显的冠状动脉病变,如狭窄、痉挛或扩张,无心肌病、心瓣膜病及结缔组织疾病等。在冠状动脉造影的患者中,CSFP 的发生率约为 1%~

7%,其中 80% 的患者出现胸痛症状反复发作^[1-2]。CSFP 与患者的性别、体质指数、是否吸烟、血脂异常、代谢综合征密切相关^[1,3-4]。多数 CSFP 患者无明显心脏结构及收缩功能异常,但心电图异常普遍存在,长期反复心绞痛严重影响患者的生活质量。此外,CSFP 可能与一些严重的心脏事件有关,包括心律失常、心肌缺血、急性心肌梗死等^[5]。近年来 CSFP 已逐渐被临床所重视,但由于缺乏早期、无创的检查手段,仅能通过冠状动脉造影确诊,且后期的随访、疗效评估困难。超声检查在 CSFP 的定性、定量分析中发挥重要作用,本文主要对超声心动图评价 CSFP 的研究进展进行综述。

[基金项目] 成都市科技惠民项目(2015-HM01-00106-SF)、成都市卫生局青年基金(2013079)。

[第一作者] 黎瑶(1986—),女,四川广安人,硕士,医师。研究方向:心血管疾病的超声诊断。E-mail: 277643010@qq.com

[通信作者] 陈新云,成都市第一人民医院心内科,610041。
E-mail: cissy1002@126.com

[收稿日期] 2017-03-29 **[修回日期]** 2017-06-03

1 CSFP 的病理生理学机制

CSFP 存在的组织学及病理学改变包括:心肌纤维增生、肥大,冠状动脉内皮水肿,血管壁增厚及微血管的损伤。目前认为多种原因均可能导致 CSFP 发生,但关于 CSFP 的病理生理机制尚未完全明确,尚待进一步探讨。

Mangieri 等^[3,6]认为 CSFP 的机制为微血管损伤,左心室心肌组织活检研究^[7]也发现微血管损伤的证据,即由细胞水肿、毛细血管损伤、内皮增厚引起管腔变窄。Cin 等^[8]研究表明,CSFP 患者冠状动脉内膜弥漫性增厚,但并未引起血管腔的不规则。Wang 等^[9]认为 CSFP 可能属系统性血管异常。

内皮功能障碍等因素也是导致 CSFP 的原因之一。Pekdemir 等^[10]研究发现,CSFP 患者存在血清内皮素-1 (endothelins-, ET-1) 水平升高和一氧化氮(NO)释放减少。另有研究^[11-14]发现 CSFP 患者存在炎症因子[如超敏 C-反应蛋白(high sensitivity c-reactive protein, Hs-CRP)、氨基末端脑利钠肽(N-terminal pro brain natriuretic peptide, NT-proBNP)、白细胞介素-1(interleukin, IL-1)]的释放,存在自体活性物质(如神经肽 Y、血栓素 A₂),且存在血小板功能紊乱。因此,炎症及血小板功能紊乱、血管活性物质的不平衡也被认为是 CSFP 的病理生理机制。此外, Mangieri 等^[3]在 CSFP 心内膜心肌活检组织病理学研究发现线粒体异常及糖原蛋白减少,提示细胞水平可能存在代谢异常。

Yildiz 等^[15]研究发现,血清对氧磷酶与血流分级(thrombolysis in myocardial infarction, TIMT)存在独立的联系,血清对氧磷酶可能为 CSFP 的生物化学指标。Enli 等^[16]认为 CSFP 患者血清丙二醛和红细胞超氧化物歧化酶明显增加,且红细胞还原型谷胱甘肽水平降低。Buchthal 等^[17]通过 MRI 研究发现 CSFP 患者心肌磷酸肌酸、三磷酸腺苷比例减少,认为其可能改变冠状动脉微循环。

2 常规超声心动图

2.1 组织多普勒成像(tissue doppler imaging, TDI)

研究^[18]发现,CSFP 患者的舒张早期负向 E 波峰值速度(Em)、舒张早期负向 E 波峰值速度与舒张晚期负向 A 波峰值速度比值(Em/Am)及收缩期 S 波峰值速度(Sm)均减低,但射血分数(EF)无明显异常;Tei 指数增高,右冠状动脉平均造影血流分级帧数(thrombolysis frame count, TFC)与 Tei 指数呈正相关,而回旋支 TFC 与 Em/Am 呈负相关。多项研究^[19-21]均显

示 CSFP 患者等容舒张期(isovolumic relaxation time, IVRT)延长,但各研究 Tei 指数结果不近相同。有研究^[22]报道左心室心肌做功指数(myocardial performance index, MPI)增高,且与左心室舒张功能参数、TFC 相关。Yilmaz 等^[23]对右心室功能进行评价,发现右心室 Em 及 Em/Am 减低、Am 增高、IVRT 延长,右心室 MPI 增高。但 Fatih 等^[22]认为 CSFP 只引起左心室功能损伤,对右心室功能无影响。

上述研究中 CSFP 患者的心脏功能评价结果存在差异,且其中主要以舒张功能为主,原因可能为左心室舒张功能紊乱是 CSFP 患者较早出现的一种心肌病理生理现象,而 TDI 技术本身存在角度依赖性,易受呼吸运动等因素的影响。

2.2 冠状动脉血流频谱 Li 等^[24]测量冠状动脉左前降支血流频谱,发现 CSFP 患者舒张期峰值血流速度(peak diastolic velocity, PDV)、平均舒张期血流速度(mean diastolic velocity, MDV)、舒张期峰值压力(peak diastolic pressure, PDP)、平均舒张期峰值压力(mean diastolic pressure, MDP)及速度时间积分(time velocity integral, VTI)均降低,且左前降支 TFC 与 PDV、MDV、PDP 及 MDP 呈负相关;与李宜嘉等^[25]研究结果基本一致。通过超声心动图的冠状动脉血流相关参数能够反映冠状动脉血流动力学改变,有助于 CSFP 的诊断。

2.3 心包脂层 Erdogan 等^[26]研究发现,在心外膜脂肪组织(epicardial adipose tissue, EAT)增厚人群中,CSFP 的发生率明显增高。增厚的 EAT 与 CSFP 存在相关性,且不依赖于体质量指数及 C-反应蛋白。EAT 增厚也可能是导致 CSFP 的因素之一,其原因在于内脏脂肪组织是一个新陈代谢活跃的内分泌及旁分泌器官,可分泌许多促炎及促动脉粥样硬化的细胞因子^[27]。

2.4 心肌能量消耗 Cetin 等^[28]研究认为 CSFP 患者心肌能量消耗(myocardial energy expenditure, MEE)降低,且 MEE 为 CSFP 独立的预测因素,MEE 与平均 TFC 呈负相关,与新陈代谢当量、心率-收缩压乘积、运动持续时间呈正相关。

3 二维超声斑点追踪成像

CSFP 被认为与心肌缺血密切相关,但患者左心室收缩功能是否受影响尚不清楚。通过二维斑点追踪成像可从心肌力学的角度定量评价左心室收缩及舒张功能,对心肌缺血更加敏感。

Wang 等^[29]研究发现,CSFP 患者左心室内膜、外

膜及中间层的收缩期纵向峰值应变(systolic peak longitudinal strain, SLs)降低,且以心内膜为著;自心内膜至心外膜的跨壁梯度仍存在,SLs 及跨壁梯度与受影响的冠状动脉数目及平均 TFC 呈负相关。Wang 等^[30]还发现 CSFP 患者左心室舒张早期纵向峰值应变率(early diastolic peak longitudinal strain rate, SrLe)降低;同时对右心室功能进行分析,发现右心室 SrLe 降低,而右心室 SLs 及收缩期纵向峰值应变率(systolic peak longitudinal strain rate, SrLs)无明显改变,提示 CSFP 仅影响右心室舒张功能。CSFP 患者平均 TFC 与左、右心室的 SrLe 均呈负相关,即左、右室舒张功能损伤的程度与 TFC 密切相关^[31];左、右心室功能损伤的程度不同,可能由于左、右心室存在不同的解剖、力学结构及功能。Okan 等^[32]认为 CSFP 患者左心室收缩期周向峰值应变、应变率及舒张早期应变率降低,左心室扭转及心尖旋转降低;TFC 与平均舒张早期周向峰值应变率呈负相关,与平均收缩期周向峰值应变及应变率呈正相关。

有研究^[33]报道,CSFP 患者左心房舒张早期纵向峰值应变(early diastolic peak longitudinal strain, SLe)及 SrLe 降低,舒张晚期纵向峰值应变(late diastolic peak longitudinal strain, SLa)及应变率(late diastolic peak longitudinal strain rate, SrLa)增高,SLa 及 SrLa 增高可能是为了弥补左心房管道功能的损伤,从而增加左心室充盈水平。左心房 SLe 和 SrLe 与左心室 SrLs 存在明显的相关性,表明 CSFP 患者左心室舒张功能及左心房管道功能的降低存关联。右心房 SLe 与 SrLe 降低,而右心房 SLs 及 SrLs 增加,提示当右心室舒张功能受损时,为维持或改善心脏的输出能力,右心房储存功能增加。

4 实时三维超声成像

KemalosluÖz 等^[34]应用三维斑点追踪技术评价 CSPF 患者左、右心室收缩功能,发现 CSFP 患者左心室整体纵向应变、周向应变及径向应变降低,右心室游离壁、室间隔及整体纵向应变降低,左、右心室射血分数降低;还发现左心室整体径向应变与平均 TFC 呈负相关,而其余三维应变指标与平均 TFC 均呈正相关,提示受影响血管所供血的心肌力学参数与该血管的 TFC 间存在较好的相关性。通过实时三维超声成像能够精确地获取心腔容积信息,对发现早期心肌损伤更为敏感。

5 心肌声学造影

心肌声学造影可实时显示和观察心肌灌注情况,

通过分析微气泡数量和灌注速度,可从毛细血管水平定量评价心肌微循环及冠状动脉的血管储备能力。周宏林等^[35]对 CSPF 患者与正常对照组的心肌血流灌注指标进行比较,发现曲线峰值强度(局部心肌血容量, A 值)、曲线斜率(心肌血流灌注速度, β 值)及局部心肌血流量($A \times \beta$)均降低。但 Wang 等^[36]研究发现,在基础状态下 CSFP 患者组与对照组的心肌灌注显像结果无明显差异;在多巴酚丁胺负荷状态下,两组间 β 及 $A \times \beta$ 均较基础状态下增高;CSFP 患者组 β 、 $A \times \beta$ 较正常对照组降低;提示在负荷状态下 CSPF 可诱发心肌灌注异常。

6 小结与展望

综上所述,随着超声心动图技术的不断发展,已广泛应用于对 CSPF 的评价,通过常规超声、二维斑点追踪成像、三维超声心动图及心肌声学造影等超声技术可从心脏整体功能、心肌力学水平及微循环水平全方位进行定性、定量分析,获得更多有价值的信息,为临床治疗及预后评价提供帮助。超声检查具有简便、无创等优点,但仍存在一些问题,如提高临床诊断率及筛查 CSPF 的准确性。

[参考文献]

- [1] Beltrame JF, Limaye SB, Horowitz JD. The coronary slow flow phenomenon—a new coronary microvascular disorder. *Cardiology*, 2002, 97(4):197-202.
- [2] Hawkins BM, Stavrakis S, Rousan TA, et al. Coronary slow flow—prevalence and clinical correlations. *Circ J*, 2012, 76(4): 936-942.
- [3] Mangieri E, Macchiarelli G, Ciavolella M, et al. Slow coronary flow: Clinical and histopathological features inpatients with otherwise normal epicardial coronary arteries. *Cathet Cardiovasc Diagn*, 1996, 37(4):375-381.
- [4] Yilmaz H, Demir I, Uyar Z. Clinical and coronary angiographic characteristics of patients with coronary slow flow. *Acta Cardiol*, 2008, 63(5):579-584.
- [5] 李阳, 马春燕, 刘爽, 等. 二维斑点追踪成像技术评价左心室不同部位心肌梗死患者右心室心肌功能. *中国医学影像技术*, 2016, 32(7):1047-1051.
- [6] Tambe AA, Demany MA, Zimmerman HA, et al. Angina pectoris and slow flow velocity of dye in coronary arteries: A new angiographic finding. *Am Heart J*, 1972, 84(1):66-71.
- [7] Li JJ, Xu B, Li ZC, et al. Is slow coronary flow associated with inflammation? *Med Hypotheses*, 2006, 66(3):504-508.
- [8] Cin VG, Pekdemir H, Camsar A, et al. Diffuse intimal thickening of coronary arteries in slow coronary flow. *Jpn Heart J*, 2003, 44(6):907-919.

- [9] Wang X, Geng LL, Nie SP. Coronary slow flow phenomenon: A local or systemic disease? *Med Hypotheses*, 2010, 75 (3): 334-337.
- [10] Pekdemir H, Polat G, Cin VG, et al. Elevated plasma endothelin-1 levels in coronary sinus during rapid right atrial pacing in patients with slow coronary flow. *Int J Cardiol*, 2004, 97(1):35-41.
- [11] Beltrame JF, Limaye SB, Wuttke RD. Coronary hemodynamic and metabolic studies of the coronary slow flow phenomenon. *Am Heart J*, 2003, 146(1):84-90.
- [12] Madak N, Nazli Y, Mergen H, et al. Acute phase reactants in patients with coronary slow flow phenomenon. *Anadolu Kardiyol Derg*, 2010, 10(5):416-420.
- [13] Gokce M, Kaplan S, Tekelioglu Y, et al. Platelet function disorder in patients with coronary slow flow. *Clin Cardiol*, 2005, 28 (3):145-148.
- [14] Camsarl A, Pekdemir H, Cicek D, et al. Endothelin-1 and nitric oxide concentrations and their response to exercise in patients with slow coronary flow. *Circ J*, 2003, 67(12):1022-1028.
- [15] Yildiz A, Gur M, Yilmaz R, et al. Association of paraoxonase activity and coronary blood flow. *Atherosclerosis*, 2008, 197 (1):257-263.
- [16] Enli Y, Türk M, Akbay R, et al. Oxidative stress parameters in patients with slow coronary flow. *Adv Ther*, 2008, 25 (1): 37-44.
- [17] Buchthal SD, den Hollander JA, Bairey Merz N, et al. Abnormal myocardial phosphorus-31 nuclear magnetic resonance spectroscopy in women with chest pain but normal coronary angiograms. *New Eng J Med*, 2000, 342(12):829-835.
- [18] Merih B, Emre Cumhuri B, Salih T, et al. Assessment of left ventricular function and Tei index by tissue Doppler imaging in patients with slow coronary flow. *Wiley J*, 2009, 26 (10): 1167-1172.
- [19] Elsherbiny IA. Left ventricular function and exercise capacity in patients with slow coronary flow. *Echocardiography*, 2012, 29 (2):158-164.
- [20] Sevimli S, Büyükkaya E, Gündoğdu F, et al. Left ventricular function in patients with coronary slow flow: A tissue Doppler study. *Türk Kardiyol Dern Ars*, 2007, 35(5):360-365.
- [21] Sezgin AT, Topal E, Barutcu I, et al. Impaired left ventricle filling in slow coronary flow phenomenon: An echo-Doppler Study. *Angiology*, 2005, 56(4):397-401.
- [22] Fatih A, Fatih K, Koksall C, et al. The Effect of slow coronary flow on right and left ventricular performance. *Med Princ Pract*, 2014, 23(1):34-39.
- [23] Yilmaz M, Ozluk F, Peker T, et al. Right ventricular function and its relation with TIMI frame count in the coronary slow flow phenomenon. *Türk J Med Sci*, 2013, 43(1):46-51.
- [24] Li Y, Fang F, Ma N, et al. Feasibility study of transthoracic echocardiography for coronary slow flow phenomenon evaluation: validation by coronary angiography. *Microcirculation*, 2016, 23(4):277-282.
- [25] 李宜嘉, 杨娅, 裴绍平, 等. 超声心动图无创诊断冠状动脉慢血流现象可行性研究. *中国超声医学杂志*, 2017, 33(2):107-109.
- [26] Erdogan T, Canga A, Kocaman SA, et al. Increased epicardial adipose tissue in patients with slow coronary flow phenomenon. *Kardiol Pol*, 2012, 70(9):903-909.
- [27] Mazurek T. Proinflammatory capacity of adipose tissue—a new insights in the pathophysiology of atherosclerosis. *Kardiol Pol*, 2009, 67(10):1119-1124.
- [28] Cetin MS, Ozcan Cetin EH, 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.
- [29] Wang YH, Ma CY, Zhang Y, et al. Layer-specific analysis of left ventricular myocardial contractility in patients with coronary slow-flow phenomenon. *Clin Ultrasound J*, 2016, 3(7):1-8.
- [30] Wang YH, Ma CY, Zhang Y, et al. Assessment of left and right ventricular diastolic and systolic functions using two-dimensional speckle-tracking-echocardiography in patients with coronary slow flow phenomenon. *PLoS One*, 2015, 10 (2):e0117979.
- [31] 孟平平, 李东东, 朱丹, 等. 超声极速成像技术评价冠状动脉慢血流患者颈动脉脉搏波传导速度. *中国医学影像技术*, 2017, 33 (1):17-20.
- [32] Gulel O, Akcay M, Soylu K, et al. Left ventricular myocardial deformation parameters are affected by coronary slow flow phenomenon: A study of speckle tracking echocardiography. *Echocardiography*, 2016, 33(5):714-723.
- [33] Wang YH, Zhang Y, Ma CY, et al. Evaluation of left and right atrial function in patients with coronary slow-flow phenomenon using two-dimensional speckle tracking echocardiography. *Echocardiography*, 2016, 33(6):871-880.
- [34] Kemalolu Ö T, Eren M, Atasoy I, et al. Are biventricular systolic functions impaired in patient with coronary slow flow? A prospective study with three dimensional speckle tracking. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2017, 33(5):675-681.
- [35] 周宏林. 冠状慢血流患者内皮功能研究和声学造影定量评估心肌微循环灌注研究. 宁波: 宁波大学, 2010:1-58.
- [36] Wang SH, Zhu N, Zhou HL, et al. Evaluation of myocardial perfusion in patients with coronary slow flow by myocardial contrast echocardiography. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*, 2013, 41(4):293-296.